



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

A DILATAÇÃO ATRIAL ESQUERDA EM CANÍDEOS: LESÃO DEGENERATIVA CRÓNICA
DA VÁLVA MITRAL COMO SUA PRINCIPAL CAUSA; ESTUDO INTEGRADO DO
BIOMARCADOR NT-proBNP

ANDREIA RAQUEL MARQUES DE FIGUEIREDO

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Presidente:
Doutor António José de Freitas Duarte

Vogais:
Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís
Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba

ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2012

LISBOA



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

A DILATAÇÃO ATRIAL ESQUERDA EM CANÍDEOS: LESÃO DEGENERATIVA CRÓNICA
DA VALVA MITRAL COMO SUA PRINCIPAL CAUSA; ESTUDO INTEGRADO DO
BIOMARCADOR NT-proBNP

ANDREIA RAQUEL MARQUES DE FIGUEIREDO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Presidente:
Doutor António José de Freitas Duarte

Vogais:
Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís
Doutora Maria Constança Matias Ferreira
Pomba

ORIENTADOR

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

2012

LISBOA



À esperança
À humildade
À persistência
Ao sacrifício
Ao apoio incondicional
Ao amor
À vida

AOS MEUS PAIS

AGRADECIMENTOS

Já alguém dizia “Aos amigos não se agradece”. No entanto, não posso deixar de aqui mencionar os que fazem parte do meu percurso e contribuíram para cada passo meu...

Aos que já fazem parte de mim:

AO PROFESSOR DOUTOR SALES LUÍS pela orientação, ensino e inspiração;

À CEVA pelo apoio financeiro, e ao DR. PEDRO PINHO por acreditar e apostar em mim e na cardiologia veterinária;

AO LABORATÓRIO DNAtch pelo apoio financeiro, e em especial ao DR. TIAGO PAIVA e DRA ÂNGELA XUFRE pela disponibilidade e aposta no progresso da cardiologia veterinária;

AOS MEUS PAIS pela luta constante, pelo amor incondicional, por apostarem em mim e no meu futuro;

ÀS MINHAS IRMÃS pelo incentivo, pelo apoio, pelos conselhos;

ÀS MINHAS SOBRINHAS pelos sorrisos, pelos desenhos, pelos mimos, pelo amor;

À TURMA D pela camaradagem, pela amizade, pela união, partilha, sonhos e ambição;

AO GRUPO DE MEDICINA pela descoberta partilhada do interesse pela cardiologia;

AOS AMIGOS pela alegria, pelas experiências, pela amizade;

À MARIA JOÃO por ser tão especial;

À JOANA pelo humor constante, pelo companheirismo e amizade, pelo Canadá e pela tia partilhada;

À ETHEL por me tratar como uma sobrinha, pelo apoio, pelos passeios, por todos os Tim Hortons;

AO OVH, em especial ao JOHN SWATMAN e à MARYANN pela maravilhosa receção, pela amizade, pelo espírito de ensino e pelo fantástico ambiente de trabalho;

À DRA ANA pelos conhecimentos partilhados;

AO PROFESSOR TELMO pelos dias de férias dispensados, pela disponibilidade e apoio na análise estatística;

À FAMÍLIA PINA pelo carinho.

GRATA POR VOS TER NO MEU CAMINHO

RESUMO

A dilatação atrial esquerda em canídeos: lesão degenerativa crónica da valva mitral como sua principal causa; Estudo integrado do biomarcador NT-proBNP

A dilatação atrial esquerda (DAE) é uma alteração morfológica cardíaca que acompanha grande parte das insuficiências cardíacas, podendo ser consequência de sobrecarga de volume ou de pressão. São variadíssimas as doenças capazes de conduzir a DAE, destacando-se a lesão degenerativa crónica da valva mitral (LDCVM). Esta é a doença cardíaca adquirida mais comum nos canídeos adultos e afeta principalmente raças de pequeno e médio porte. A ecocardiografia é considerada o meio complementar de diagnóstico primordial de DAE, uma vez que é mais sensível do que a radiografia torácica e o eletrocardiograma (ECG), também estes úteis na sua deteção. O biomarcador cardíaco NT-proBNP tem-se afigurado também com utilidade na deteção de doença cardíaca, tendo já sido correlacionado com o grau de DAE. O prognóstico de DAE depende essencialmente da doença subjacente, sua duração e tratamento. As complicações de DAE incluem essencialmente disritmias, hipertensão pulmonar (HP), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e, raramente, rotura atrial esquerda (RAE).

Esta dissertação visa assim abordar os aspetos referentes às doenças subjacentes, diagnóstico e complicações da DAE, e por fim relatar um estudo efetuado com casos de DAE. Os principais objetivos deste estudo passaram pela investigação das principais doenças associadas a DAE em canídeos e do peso da LDCVM na sua prevalência, assim como pela pesquisa da relação entre o grau de DAE, a duração da onda P do ECG e a concentração plasmática do NT-proBNP (este último apenas em casos de LDCVM). Foram ainda estudadas a epidemiologia e principais complicações da DAE. Os principais parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos foram recolhidos em 54 canídeos com DAE, e ainda medida a concentração plasmática do NT-proBNP em 30 canídeos com LDCVM (com e sem DAE). A LDCVM evidenciou-se-se como a principal doença associada a DAE. A epidemiologia, assim como os resultados dos parâmetros ecocardiográficos dos casos de DAE, refletiram essencialmente o predomínio da LDCVM. A duração da onda P esteve correlacionada positivamente com o grau de DAE e mostrou-se útil no seu diagnóstico. Por seu turno, o NT-proBNP não revelou utilidade na deteção de DAE (nas condições de maneo e processamento das amostras deste trabalho). As complicações de DAE detetadas traduziram aquelas descritas na literatura.

Palavras-chave: cardiologia, dilatação atrial esquerda, lesão degenerativa crónica da valva mitral, canídeos, diagnóstico, NT-proBNP.

ABSTRACT

Left atrial enlargement in dogs: chronic degenerative mitral valve disease as its main cause; Integrated study of NT-proBNP biomarker

Left atrial enlargement (LAE) is a morphological cardiac change due to volume or pressure overload that accompanies most of the heart failures. There are a lot of diseases that can lead to LAE, specially the chronic degenerative mitral valve disease (CDMVD). This is the most common acquired heart disease in adult dogs and affects mainly small and medium-sized breeds. Echocardiography is considered the primary diagnostic exam of LAE because it is more sensitive than chest radiograph and electrocardiogram (ECG), which are also useful in its diagnosis. Cardiac biomarker NT-proBNP has also become useful in detecting heart disease and has already been correlated with the degree of LAE. Prognosis of LAE depends essentially on the underlying disease, duration and treatment. Complications of LAE basically include arrhythmias, pulmonary hypertension (PH), congestive heart failure (CHF) and, rarely, left atrial rupture.

This dissertation addresses the aspects related to the underlying diseases, diagnosis and complications of LAE and reports a case study conducted in dogs with LAE. The main objectives of this study were: investigation of the principal diseases related to LAE in dogs and the importance of CDMVD in its prevalence; and to research the relationship between the degree of LAE, the P-wave duration of ECG and plasma concentration of NT-proBNP (the NT-proBNP only in cases with CDMVD). The epidemiology and major complications of LAE were also investigated. Echocardiographic and electrocardiographic main parameters were collected from 54 dogs with LAE and plasma concentrations of NT-proBNP were also measured in 30 dogs with CDMVD (with and without LAE). CDMVD proved to be the main disease related to LAE. The epidemiology and the results of the echocardiographic parameters of the LAE cases reflected the predominance of CDMVD. The P wave was positively correlated with the degree of LAE and proved useful for its diagnosis. On the other hand the NT-proBNP did not show utility for the detection of LAE (measured in these handling conditions). LAE complications detected reflect those described in the literature.

Keywords: cardiology, left atrial enlargement, chronic degenerative mitral valve disease, dogs, diagnosis, NT-proBNP.

ÍNDICE

Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iii
Abstract.....	iv
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Gráficos.....	x
Lista de Tabelas.....	xii
Abreviaturas	xv

CAPÍTULO I - ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR.....1

1.Instituto Veterinário do Parque	1
1.1 Clínica médica	2
1.1.1 Cardiologia	3
1.1.2 Meios complementares de diagnóstico.....	6
1.2 Clínica cirúrgica	6
2. Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária.....	7
2.1 Clínica médica	7
3.Ottawa Veterinary Hospital	8

CAPÍTULO II - DILATAÇÃO ATRIAL ESQUERDA E LESÃO DEGENERATIVA CRÓNICA DA VALVA MITRAL9

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. ÁTRIO ESQUERDO: localização e funções	9
3. DOENÇAS ASSOCIADAS A DILATAÇÃO ATRIAL ESQUERDA	10
3.1 Lesão degenerativa crónica da valva mitral	12
3.1.1 Epidemiologia.....	13
3.1.1.1 Idade.....	13
3.1.1.2 Predisposição rácica	13
3.1.1.3 Género	14
3.1.2 Etiologia	15
3.1.3 Alterações macroscópicas e microscópicas	16
3.1.4 Fisiopatologia	17
3.2 Classificação da Insuficiência cardíaca e da LDCVM	17
4. DIAGNÓSTICO DE DAE e LDCVM	18
4.1 História clínica/ Sinais clínicos	19
4.1.1 Sinais clínicos de DAE	19

4.1.2 Sinais clínicos de LDCVM	19
4.2 Exame físico.....	20
4.2.1 Exame físico na DAE.....	20
4.2.2 Exame físico na LDCVM	20
4.3 Radiografia torácica	21
4.3.1 Radiográfica torácica na DAE	21
4.3.2 Radiografia torácica na LDCVM.....	24
4.4 Eletrocardiograma.....	24
4.4.1 Eletrocardiograma na DAE.....	25
4.4.1.1 Alteração da onda P.....	25
4.4.1.2 Alteração do ritmo cardíaco	26
4.4.2 Eletrocardiograma na LDCVM.....	27
4.5 Ecocardiografia	28
4.5.1 Ecocardiografia na DAE	28
4.5.1.1 Dimensões lineares	28
4.5.1.1.1 Modo M.....	28
4.5.1.1.2 Modo bidimensional (2D).....	29
4.5.1.2 Perímetro, área e volume AE.....	31
4.5.2 Ecocardiografia na LDCVM.....	32
4.5.2.1 Rácio AE/Ao.....	32
4.5.2.2 Estrutura e função valvar.....	34
4.5.2.3 Função miocárdica.....	35
4.6 Biomarcadores cardíacos	36
4.6.1 NT-proBNP	38
4.6.1.1 Utilidade clínica.....	40
4.6.1.1.1 Diagnóstico e estadiamento da doença cardíaca	40
4.6.1.1.2 Diagnóstico e prognóstico de LDCVM	43
4.6.1.1.3 Determinação da etiologia dos sinais respiratórios.....	46
4.6.1.1.4 Diagnóstico de CMD oculta	48
4.6.1.1.5 Monitorização terapêutica.....	48
4.6.1.2 Fatores extra cardíacos que influenciam a [NT-proBNP]	49
4.6.1.2.1 Insuficiência renal	49
4.6.1.2.2 Variação diária e semanal	50
4.6.1.2.3 Tipo de amostra.....	51
4.6.1.2.4 Maneio das amostras	51
5. COMPLICAÇÕES DE DILATAÇÃO ATRIAL ESQUERDA	52
5.1 Rotura atrial esquerda	52
5.1.1 Rotura atrial esquerda e hemopericárdio	53

5.1.2 Rotura do septo atrial (RSA)	54
5.2 Hipertensão pulmonar.....	55
5.3 Insuficiência cardíaca direita	57
5.4 Insuficiência cardíaca congestiva generalizada	57
5.5 Disritmias	58
6. PROGNÓSTICO DA DAE	59

CAPÍTULO III – A DILATAÇÃO ATRIAL ESQUERDA EM CANÍDEOS: LESÃO DEGENERATIVA CRÓNICA DA VALVA MITRAL COMO SUA PRINCIPAL CAUSA; ESTUDO INTEGRADO DO BIOMARCADOR NT-proBNP

1. Objetivos.....	61
2. Materiais e métodos.....	61
2.1 Estrutura do estudo	61
2.1.1 Critérios de inclusão	62
2.1.2 Critérios de exclusão	62
2.2 Recolha da anamnese e exame físico.....	63
2.3 Ecocardiografia.....	63
2.4 Eletrocardiografia	64
2.5 Recolha de sangue e medição da concentração plasmática do NT-proBNP	64
2.5.1 Princípios do teste usado para determinação da [NT-proBNP].....	65
2.6 Parâmetros avaliados e análise estatística.....	65
3. Apresentação dos resultados.....	66
3.1 Prevalência de DAE e doenças associadas	66
3.2 Caracterização da amostra estudada com DAE.....	67
3.2.1 Caracterização da amostra estudada com DAE segundo a doença associada	69
3.2.2 Caracterização da amostra estudada com DAE segundo a classe de IC	70
3.3 Sinais clínicos e estímulo iatrotópico da DAE.....	72
3.4 Resultados das principais medições e achados ecocardiográficos e eletrocardiográficos de acordo com as doenças associadas a DAE e as classes de IC.....	73
3.4.1 Doenças associadas a DAE.....	73
3.4.2 Classes de IC	75
3.5 Relação entre a gravidade de DAE (rácio AE/Ao) e outros parâmetros	78
3.5.1 Relação entre a gravidade de DAE e parâmetros epidemiológicos.....	78
3.5.2 Relação entre a gravidade de DAE, a tosse e a intensidade do sopro cardíaco	79
3.5.3 Relação entre a gravidade de DAE e parâmetros ecocardiográficos.....	80
3.5.3 Relação entre a gravidade de DAE e a duração da onda P no ECG.....	81
3.6 Resultados da concentração plasmática de NT-proBNP	82
3.6.1 Relação entre a concentração plasmática e o rácio AE/Ao	83

3.6.2 Relação entre a concentração plasmática de NT-proBNP e outros parâmetros.....	84
3.7 Determinação do poder discriminativo da duração da onda P no ECG e do NT-proBNP na detecção de DAE.....	85
3.8 Complicações da DAE.....	85
3.8.1 Caracterização da amostra estudada com complicações de DAE.....	87
4. Discussão dos resultados.....	90
5. Conclusões.....	104
ANEXOS	107
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Anatomia normal do coração canino (Adaptado de Ljungvall, 2011).	10
Figura 2 - Representação esquemática da prevalência da LDCVM consoante idade, na totalidade da população canina (em cima a laranja), na população canina com LDCVM (em baixo a azul), em CKCS (em baixo a verde) e em KCS (em cima a roxo).....	14
Figura 3 – Aspeto <i>post mortem</i> da valva mitral do coração de um cão com LDCVM no último estadio da doença (adaptado de Häggström et al., 2004).....	16
Figura 4 - Radiografia torácica, decúbito lateral direito, da Princesa, Caniche, 11 anos, com DAE associada a LDCVM (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Escolar da FMV-UTL).	22
Figura 5 - Radiografia torácica de projeção lateral de um Cocker Spaniel clinicamente normal. As dimensões usadas para calcular o VHS estão evidenciadas (adaptado de Poteet, 2008). ..	23
Figura 6 – ECG da Ambar, canídeo fêmea com 11 anos de idade, da raça Cavalier King Charles Spaniel, com DAE associada a LDCVM (imagem original e obtida no IVP, na derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV).....	25
Figura 7 - ECG do Gaspar, canídeo macho, 12 anos de idade, Caniche, com DAE associada a LDCVM (ECG original e obtido na FMV, derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1 cm/1 mV). É de notar a fibrilhação atrial.	26
Figura 8 – Medição do diâmetro atrial esquerdo (LA) e da raiz aórtica (Ao) no modo M (Fuentes, 2008).....	29
Figura 9 – Medição do diâmetro do átrio esquerdo (AE) e da raiz aórtica (Ao), através do modo 2D e em vista paraesternal direita, corte transaórtico. Método mais utilizado para cálculo do rácio AE/Ao.	30
Figura 10 – Imagens ecocardiográficas em modo 2D, de dois cães com LDCVM, evidenciando o espessamento e incapacidade de encerramento dos folhetos valvares mitrais. Imagens originais.	35

Figura 11 – Imagem ecocardiográfica em modo 2D e modo M, em vista paraesternal direita em corte transventricular, exemplificativa do alinhamento correto do feixe na imagem 2D de forma a fazer as medições ventriculares no modo M. Imagem original.....	36
Figura 12 – Vista dorsal do septo atrial e do <i>annulus</i> da valva mitral de um cão com defeito do septo atrial de 1,1 mm (seta fina) e DAE secundária a LDCVM (Peddle & Buchanan, 2010).....	55
Figura 13- Imagem ecocardiográfica (modo 2D, corte transaórtico em vista paraesternal direita) do canídeo Picachu, Shitzu, 11 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP.	115
Figura 14 - Imagens eletrocardiográfica (derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV) do canídeo Picachu, Shitzu, 11 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP.	115
Figura 15 - Imagem ecocardiográfica (modo 2D, corte transaórtico em vista paraesternal direita) do canídeo Joana, Caniche, 13 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagens originais obtidas na FMV-UTL.	115
Figura 16 - Imagem eletrocardiográfica (derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV) do canídeo Joana, Caniche, 13 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida na FMV-UTL.	115
Figura 17 - Imagem ecocardiográfica (modo 2D, corte transaórtico em vista paraesternal direita) do canídeo King, raça Indeterminada, 13 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP.	116
Figura 18 - Imagem eletrocardiográfica (derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV) do canídeo King, raça Indeterminada, 13 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP.....	116
Figura 19 - Imagem ecocardiográfica (modo 2D, corte transaórtico em vista paraesternal direita) do canídeo Zé, raça Indeterminada, 13 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP.	116
Figura 20 - Imagem eletrocardiográfica (derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV) do canídeo Zé, raça Indeterminada, 13 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP.....	116
Figura 21- Imagem ecocardiográfica (modo 2D, corte transaórtico em vista paraesternal direita) do canídeo Gil, cruzado de Husky Siberiano, 11 anos, com DAE associada a CMD. Imagem original obtida no IVP.	117
Figura 22 - Imagem eletrocardiográfica (derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV) do canídeo Gil, cruzado de Husky Siberiano, 11 anos, com DAE associada a CMD. Imagem original obtida no IVP.....	117
Figura 23 - Imagem ecocardiográfica (modo 2D, corte transaórtico em vista paraesternal direita) do canídeo Benny, Teckel, 12 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP.....	117

Figura 24 - Imagem eletrocardiográfica (derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV) do canídeo Benny, Teckel, 12 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP..... 117

Figura 25 - Imagem eletrocardiográfica (derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV) do canídeo Bob, Cão d'Agia Português, 8 anos, com DAE associada a EA. Imagem original obtida no IVP 118

Figura 26 - Imagem ecocardiográfica (modo 2D, corte transaórtico em vista paraesternal direita) do canídeo Bob, Cão d'Agia Português, 8 anos, com DAE associada a EA. Imagem original obtida no IVP..... 118

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Distribuição percentual das consultas no IVP de acordo com a espécie animal. 2

Gráfico 2 - Distribuição percentual do género de felídeos e canídeos no IVP 2

Gráfico 3 - Distribuição percentual dos felídeos segundo intervalos de idades, apresentados a consulta no IVP..... 2

Gráfico 4 - Distribuição percentual dos canídeos segundo intervalos de idades, apresentados a consulta no IVP..... 2

Gráfico 5 – Distribuição percentual das consultas de especialidade, de medicina preventiva e de tratamento e reavaliação..... 3

Gráfico 6 – Distribuição percentual das consultas de especialidade médico-veterinária no IVP. 3

Gráfico 7 – Distribuição percentual das consultas de cardiologia no IVP consoante a espécie e género..... 4

Gráfico 8 – Distribuição percentual das doenças cardíacas diagnosticadas nos canídeos apresentados a consulta de cardiologia no IVP..... 5

Gráfico 9 – Distribuição percentual das doenças cardíacas diagnosticadas nos felídeos apresentados a consulta de cardiologia no IVP..... 5

Gráfico 10 – Distribuição percentual dos exames complementares de diagnóstico requisitados no IVP. 6

Gráfico 11 – Distribuição percentual do tipo de intervenção cirúrgica efetuada no IVP consoante a espécie. 6

Gráfico 12 – Distribuição percentual das doenças cardíacas caninas diagnosticadas no Hospital Escolar da FMV-UTL..... 8

Gráfico 13 – Distribuição percentual das doenças cardíacas felinas diagnosticadas no HV da FMV-UTL. 8

Gráfico 14 - Curva padrão usada para determinação da concentração plasmática de NT-proBNP, consoante a absorvância obtida por espectrofotometria no teste ELISA.	65
Gráfico 15 – Doenças associadas a DAE da população canina apresentada no IVP e no Hospital Escolar Veterinário da FMV-UTL.	67
Gráfico 16 – Distribuição da amostra em estudo de acordo com a raça e o sexo dos canídeos.	68
Gráfico 17 – Distribuição da amostra em estudo de acordo com o peso corporal.	68
Gráfico 18 - Distribuição da amostra em estudo de acordo com a idade.	68
Gráfico 19 – Distribuição da idade de acordo com a doença associada a DAE.....	70
Gráfico 20- Distribuição do peso de acordo com a doença associada a DAE.....	70
Gráfico 21 - Distribuição do peso corporal de acordo com a classe de IC.....	71
Gráfico 22 - Distribuição da idade de acordo com a classe de IC.....	71
Gráfico 23 - Distribuição dos sinais clínicos apresentados pela amostra em estudo com DAE.	72
Gráfico 24 - Estímulos iatrotópicos apresentados pela amostra em estudo com DAE.	72
Gráfico 25 -Distribuição dos valores do rácio AE/Ao segundo a doença associada a DAE....	74
Gráfico 26-Distribuição dos valores da duração da onda P segundo a doença associada a DAE.	74
Gráfico 27 - Distribuição dos valores da SSPE segundo a doença associada a DAE.	75
Gráfico 28 - Distribuição dos valores da FS segundo a doença associada a DAE.....	75
Gráfico 29 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao segundo as classes de IC.....	77
Gráfico 30 - Distribuição dos valores da FS segundo as classes de IC.	77
Gráfico 31 Distribuição dos valores da duração da onda P segundo as classes de IC.	77
Gráfico 32 - Distribuição dos valores da FC (ecocardiograma) segundo as classes de IC.	77
Gráfico 33 - Distribuição dos animais com DAE de acordo com o rácio AE/Ao.....	78
Gráfico 34 - Distribuição dos animais com prolapso da VM de acordo com a classe de rácio AE/Ao.....	78
Gráfico 35 – Distribuição dos valores do rácio AE/Ao consoante o sexo do animal.....	79
Gráfico 36 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao consoante a presença de tosse.....	80

Gráfico 37 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao consoante a intensidade do sopro.	80
Gráfico 38 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao consoante o espessamento dos folhetos da VM.	81
Gráfico 39 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao consoante a presença de prolapso da VM.	81
Gráfico 40 - Distribuição dos valores da duração da onda P no ECG consoante o rácio AE/Ao e respetiva reta de regressão linear.	81
Gráfico 41 - Histograma referente à distribuição da concentração plasmática do NT-proBNP.	82
Gráfico 42 - Caixa de bigodes referente à distribuição da concentração plasmática do NT-proBNP.	82
Gráfico 43 - Distribuição dos valores da concentração plasmática do NT-proBNP de acordo com o rácio AE/Ao.	83
Gráfico 44 - Distribuição da concentração plasmática de NT-proBNP consoante a classe de rácio AE/Ao.	84
Gráfico 45 - Curva ROC para a duração da onda P no ECG.	85
Gráfico 46 - Curva ROC para a [NT-proBNP].	85
Gráfico 47 - Distribuição das complicações diagnosticadas na amostra de estudo com DAE.	86
Gráfico 48 - Distribuição das disritmias detetadas na amostra estudada com DAE.	86
Gráfico 49 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao segundo a presença de ICC.	89
Gráfico 50 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao segundo a presença de HP.	89
Gráfico 51 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao segundo a presença de disritmias.	89
Gráfico 52 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao segundo a presença de FA.	89

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Doenças cardíacas associadas com DAE em 205 cães. Adaptado de Guglielmini et al. (2000).	12
Tabela 2 – Alterações de ritmo eletrocardiográficas encontradas em 205 cães com DAE. Adaptado de Guglielmini et al. (2000).	27
Tabela 3 – Valores considerados normais do rácio AE/Ao obtido através do modo M e do modo 2D, vista paraesternal direita, corte transaórtico, segundo diferentes autores.	32

Tabela 4 – Correspondência entre as classes de IC (NYHA e ISACHC) e o rácio AE/Ao, FS, rácio LVd/Ao e rácio CE/Ao na LDCVM verificados em modo M e/ou modo 2D (adaptado de Chetboul et al., 1999; Häggström et al., 1996; Häggström et al., 2000; Le Bonindec, 2010).....	33
Tabela 5 – Biomarcadores de lesão, de função e de inflamação cardíaca. Adaptado de De Francesco Terri (2008), Yonezawa et al. (2010) e Ettinger & Prosek (2010).....	37
Tabela 6 – Potenciais indicações para o teste BNP e NT-proBNP em humanos e em cães. Adaptado de Oyama & Singletary (2010).	40
Tabela 7 – Cut-offs da concentração plasmática de NT-proBNP usados para discriminar animais normais daqueles com doença cardíaca, identificados por diferentes autores, e respetivos valores preditivo positivo e negativo, sensibilidade e especificidade.	41
Tabela 8 – Níveis de cut-offs sugeridos para a concentração sérica ou plasmática do NT-proBNP na deteção de doença cardíaca e ICC.	42
Tabela 9 - Concentração plasmática do NT-proBNP e BNP (pmol/L) em cães saudáveis e em animais com LDCVM, consoante a sua classe de IC (ISACHC).	44
Tabela 10 – Sensibilidade e especificidade do rácio AE/Ao e da [NT-proBNP] como indicadores de progressão (morte cardíaca e ICC) da LDCVM.	45
Tabela 11 – Associação entre o rácio AE/Ao (modo 2D) e a concentração sérica de NT-proBNP na LDCVM e probabilidade de desenvolvimento de ICC. Adaptado de Le Bobindec (2010).	46
Tabela 12 – Concentração plasmática ou sérica do NT-proBNP em cães saudáveis, em cães com sinais respiratórios devidos a doença cardíaca, doença respiratória ou ambas, e ainda em casos de ICC, referida por diferentes autores. Na segunda parte da tabela encontram-se os <i>cut-offs</i> e respetivos valores preditivo positivo, negativo, sensibilidade e especificidade na distinção de cães com doença cardíaca ou ICC daqueles com DRP.	47
Tabela 13 – Concentração plasmática da creatinina e do NT-proBNP consoante o estado clínico do paciente (saudável, com azotémia, com doença cardíaca ou com ICC).	50
Tabela 14 – Caracterização da amostra em estudo de acordo com a doença associada a DAE.	69
Tabela 15 - Caracterização da amostra estudada segundo a classe de IC.	71
Tabela 16 – Valores dos principais parâmetros ecocardiográficos (Rácio AE/Ao; FS, FC e SSPE) e eletrocardiográficos (duração da onda P e FC) em relação à doença associada a DAE.	74
Tabela 17 – Valores dos principais parâmetros ecocardiográficos (Rácio AE/Ao; FS, FC e SSPE) e eletrocardiográficos (duração da onda P e FC) em relação à classe de IC (NYHA).	76
Tabela 18 - Valores da concentração plasmática.....	84

Tabela 19 – Caracterização da amostra estudada com complicações de DAE quanto à doença associada a DAE, sexo, idade, peso e rácio AE/Ao.....	88
Tabela 20 – Valores de referência do ECG em cães adultos e diagnósticos diferenciais de algumas alterações encontradas no ECG. Adaptado de Ware (2007); Ettinger et al. (2000) e Abbott (2008).....	107
Tabela 21 – Valores de referência dos principais parâmetros ecocardiográficos estudados na avaliação de LDCVM e CMH no cão, principais alterações e condições associadas. Adaptado de Fuentes (2008); Ware (2006); Bonagura e Fuentes (2000); Boon (2006a).....	108
Tabela 22 – Classificação do sopro cardíaco consoante a sua intensidade. Adaptado de Ware (2006).	109
Tabela 23 – Classificação da IC segundo os critérios modificados da <i>New York Heart Association</i> (NYHA) (adaptado de Ettinger & Sutter, 1970; de Moraes, 2000; Ware, 2006; Atkins et al., 2009).	109
Tabela 24 - Classificação da IC segundo os critérios do <i>International Small Animal Cardiac Health Council</i> (ISACHC) (adaptado de de Moraes, 2000).	109
Tabela 25 – Novo sistema de classificação da LDCVM e propostas de diagnóstico e tratamento segundo a classe de IC, de cães de raças pequenas, segundo o <i>American College of Veterinary Medicine</i> (ACVIM). Adaptado de Atkins et al. (2009) e Atkins (2011).	110
Tabela 26 – Resumo dos critérios de diagnóstico usados de acordo com o sistema de classificação da doença cardíaca modificado criado pelo <i>California Animal Hospital Veterinary Specialty Group</i> (CAH). Adaptado de Ettinger et al. (2012).	111
Tabela 27 – Comparação entre o sistema de classificação cardíaco canino CAH modificado de quatro estádios, a CAH cardiac disease grading system, a ISACHC e o novo sistema de classificação da ACVIM da doença cardíaca em cães. Adaptado de Ettinger et al. (2012).	111
Tabela 28 - Fatores associados com o aumento da concentração do NT-proBNP em humanos. Adaptado de van Kimmenade & Januzzi (2009)	112

ABREVIATURAS

↑ grande

= igual

> maior

≥ maior ou igual

± Mais ou menos

< Menor

≤ Menor ou igual

% Percentagem

[NT-proBNP]: concentração plasmática do NT-proBNP

2D: Bidimensional

AE: Átrio/ atrial esquerdo

ACVIM: “American College of Veterinary Medicine” (Colégio Americano em Medicina Veterinária)

AD: Átrio direito

AP: Artéria pulmonar

AP/Ao: Rácio artéria pulmonar/ raíz aórtica

BNP: Péptido natriurético tipo B

bpm: Batimentos por minuto

CAH: “California Animal Hospital Veterinary Specialty Group” (Grupo de especialidade do Hospital Animal Veterinário da Califórnia)

C-BNP: fragmento ativo terminal C do péptido natriurético tipo B

CKCS: Cavalier King Charles Spaniel

cm: Centímetro

cm/ mV: Centímetro por milivolte

CNP: Péptido natriurético tipo-C

CMD: Cardiomiopatia dilatada

CMH: Cardiomiopatia hipertrófica

CPV: Complexos prematuros ventriculares

CRI - *Continuous Rate Infusion*

DAE: Dilatação atrial esquerda

DV: Dorsoventral

EA: Estenose aórtica

ECG: Eletrocardiografia

ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*

EP: Estenose pulmonar

ESA: Estenose sub-aórtica

FMV-UTL: Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa

FE: Fração de ejeção ventricular esquerda

FC: Frequência cardíaca

FS: Fração de encurtamento ventricular esquerda¹

HP: Hipertensão pulmonar

ICD: Insuficiência cardíaca direita

ICE: Insuficiência cardíaca esquerda

IECA: Inibidores da enzima conversora da angiotensina

ISACHC: “International Small Animal Cardiac Health Council” (Concílio Internacional de saúde cardíaca em pequenos animais)

IVP: Instituto Veterinário do Parque

Kcal/Kg: Quilocalorias por quilograma

K⁺ - Potássio

Kg – Quilograma

LDCVM: Lesão degenerativa crónica da valva mitral

Mg⁺: Magnésio

Mhz: Mega hertz

m/s: Metro por segundo

mL: Mililitro

mm: Milímetro

mm/seg.: Milímetro por segundo

mV: Milivoltes MV: Médico veterinário/ Medicina Veterinária

Na⁺: Sódio

NH: Neuro-hormonal

NT-proBNP: porção terminal N do péptido natriurético tipo B

NYHA: “New York Heart Association” (Associação do coração de Nova Iorque)

OVH: Ottawa Veterinary Hospital

PCA: Persistência do canal arterial

PN: Péptido natriurético

¹ Apesar da abreviatura FS corresponder ao termo inglês “fractional shortenig” e não ao termo português fração de encurtamento ventricular esquerda, reservou-se o uso da abreviatura FE para fração de ejeção.

PNA: Péptido natriurético atrial
pg/mL: Picograma por mililitro
pmol/L: Picomole por litro
PAP: Pressão arterial pulmonar
preproBNP: Pré pró péptido natriurético tipo B
proBNP: pró péptido natriurético tipo B
PVM: Prolapso da valva mitral
Rácio AE/Ao – rácio átrio esquerdo/ raíz aórtica;
RAE: Rotura atrial esquerda
RM: Regurgitação da mitral
RSA: Rotura do septo atrial
seg.: Segundos
SNS: Sistema nervoso simpático
SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona
SSPE: Separação do septo ao ponto E
TID - *Ter in die* (três vezes ao dia)
VD: Ventrículo/ ventricular direito
VE: Ventrículo/ ventricular esquerdo
VHS: *Vertebral Heart Score*

CAPÍTULO I - ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ESTÁGIO CURRICULAR

Com a aproximação do último ano letivo do curso de Medicina Veterinária (MV) chega também a necessidade da escolha de um local de estágio para a consolidação e aplicação dos conhecimentos adquiridos até então. Neste sentido torna-se necessário adotar, de entre as várias áreas veterinárias disponíveis, os temas de maior interesse pessoal e, por fim, a procura do local de estágio que satisfaça as necessidades e objetivos estipulados. Foi neste contexto que surgiu a opção pelo Instituto Veterinário do Parque (IVP), onde encontrei a oportunidade de aprofundar os conhecimentos em clínica e cirurgia veterinárias de pequenos animais, nomeadamente em cardiologia veterinária, especialidade que me despertou particular interesse no decorrer dos cinco anos de curso.

1. Instituto Veterinário do Parque

O IVP funciona como uma clínica veterinária e é considerado um local de referência em cardiologia, ecografia e cirurgia, particularmente na área de Lisboa, mas também no resto do país. O corpo clínico é constituído pelo Professor Doutor José Paulo Sales Luís e pela Dr.^a Ana Paula Carvalho, sendo estes assistidos ainda por duas rececionistas e auxiliares. Aqui realizam-se consultas veterinárias, meios complementares de diagnóstico, com especial realce para a ecografia e eletrocardiografia, e ainda cirurgias ortopédicas, de tecidos moles e, por vezes, torácicas. A secção de internamento, tal como o serviço de radiologia, não estão disponíveis no mesmo, pelo que, quando estes são exigidos pela condição clínica do paciente, o mesmo é reencaminhado para uma entidade hospitalar.

O estágio no IVP durou cinco meses, tendo tido lugar entre 1 de Setembro de 2011 e 31 de Janeiro de 2012. Aqui tive a oportunidade de participar nas consultas, onde colaborava na recolha da anamnese, realização do exame físico, colheita de amostras de sangue, contenção dos animais, preparação e administração de medicações, preenchimento de relatórios e execução de ecografias e eletrocardiografias (ECG). Nas cirurgias era responsável pela receção do animal, elaboração de exames pré-anestésicos, preparação da sala de cirurgia e medicações, acompanhamento da recuperação pós-cirúrgica e ainda ocupava um papel rotativo entre as posições de anestesista, ajudante de cirurgião e elemento circulante. À medida que fui ganhando a confiança, tanto dos clientes como do corpo clínico, foram-me atribuídas funções cada vez mais complexas e de maior responsabilidade como a realização de consultas de tratamentos, primeiras consultas, domicílios e pequenas cirurgias.

1.1 Clínica médica

Durante os cinco meses de estágio no IVP foram atendidos em consulta 966 animais, ao que correspondem 632 canídeos (66%), 331 felídeos (34%) e ainda 3 lagomorfos que, devido à sua baixa representatividade, não serão aqui considerados para efeitos casuísticos (Gráfico 1). Relativamente ao género, verificou-se que os canídeos machos representaram a maior porção das consultas (35%), enquanto os felídeos machos se encontram na menor fatia (17%) (Gráfico 2). Estas percentagens podem representar uma maior preferência do cliente para a obtenção de canídeos machos ou, por outro lado, uma maior suscetibilidade dos mesmos.

Gráfico 1- Distribuição percentual das consultas no IVP de acordo com a espécie animal.

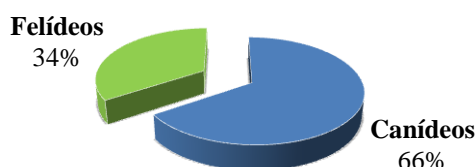
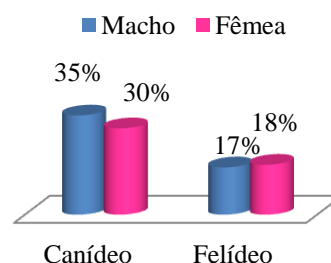


Gráfico 2 - Distribuição percentual do género de felídeos e canídeos no IVP



Relativamente à distribuição etária de cada espécie, constatou-se que, nos felídeos, o intervalo entre os 12 e 14 anos constituiu a maior fração, com cerca de 26% de animais (Gráfico 3). Por sua vez, entre os canídeos, o intervalo de idades mais prevalente foi dos 9 aos 11 anos, ao que corresponde 27% dos canídeos (Gráfico 4). Estes dados podem indicar uma maior longevidade dos felídeos comparativamente aos canídeos, o que é corroborado ainda pela maior percentagem dos primeiros (7%) com mais de 18 anos, relativamente aos canídeos (com ausência de representatividade).

Gráfico 3 - Distribuição percentual dos felídeos segundo intervalos de idades, apresentados a consulta no IVP.

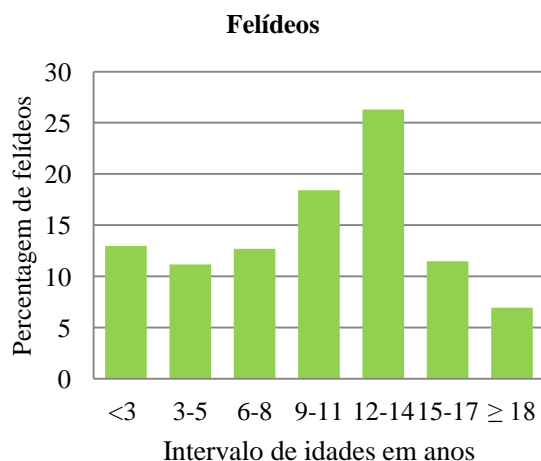
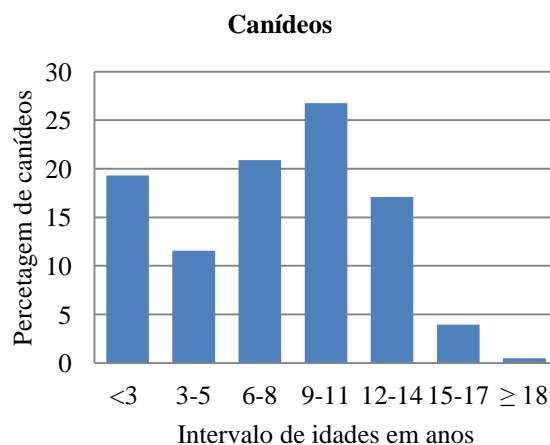
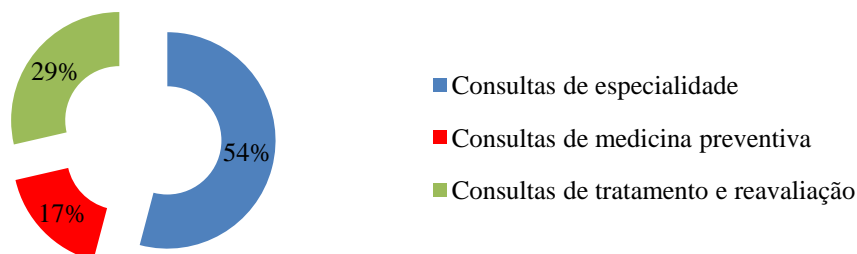


Gráfico 4 - Distribuição percentual dos canídeos segundo intervalos de idades, apresentados a consulta no IVP.



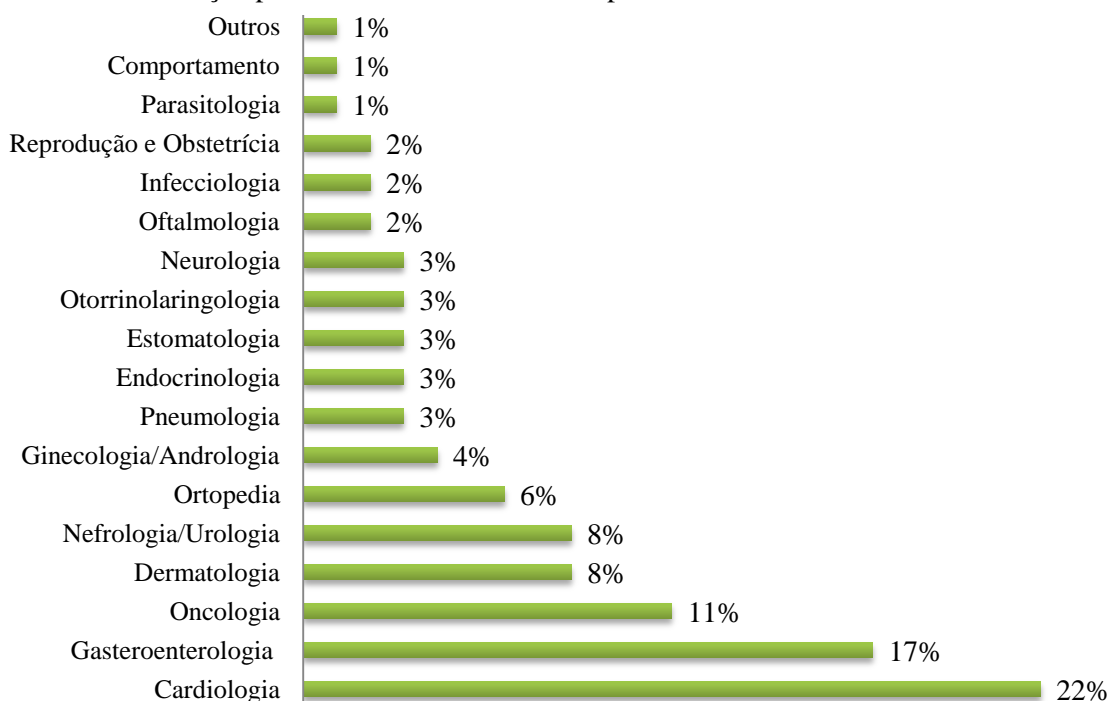
As consultas realizadas no IVP podem ser repartidas entre consultas de especialidade, consultas de medicina preventiva e ainda consultas de tratamento e reavaliação, representando as primeiras cerca de 54% (n=579) do total das 1070 consultas (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Distribuição percentual das consultas de especialidade, de medicina preventiva e de tratamento e reavaliação



Entre as consultas de especialidade a cardiologia é predominante correspondendo a 22% (n=145) do total das consultas de especialidade. No patamar anterior encontra-se a gastroenterologia com 17% e, logo a seguir, está a oncologia com 11% (Gráfico 6).

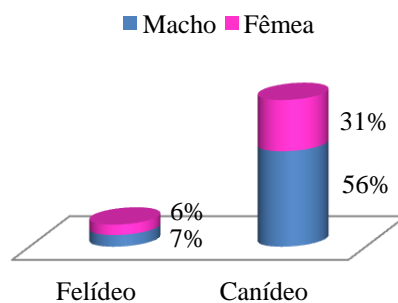
Gráfico 6 – Distribuição percentual das consultas de especialidade médico-veterinária no IVP.



1.1.1 Cardiologia

A relevância da cardiologia no IVP e o objeto de estudo desta tese justificam avaliar em particular as consultas referentes a esta especialidade. Antes de mais, importa apresentar a frequência relativa e absoluta da cardiologia canina e felina. Assim, a cardiologia canina representou 87% (n=126) das consultas desta especialidade, ao passo que a cardiologia felina constituiu 13% (n=19) destas, sendo os machos predominantes nas duas espécies (Gráfico 7).

Gráfico 7 – Distribuição percentual das consultas de cardiologia no IVP consoante a espécie e género.



No que às idades diz respeito, verificou-se que cerca de 42% dos felídeos (n=8) apresentavam idade inferior a um ano. Por outro lado, 51% dos canídeos apresentados a consulta de cardiologia tinham idades compreendidas entre 10 e 13 anos inclusive, sendo 11 anos a idade mais prevalente (17%).

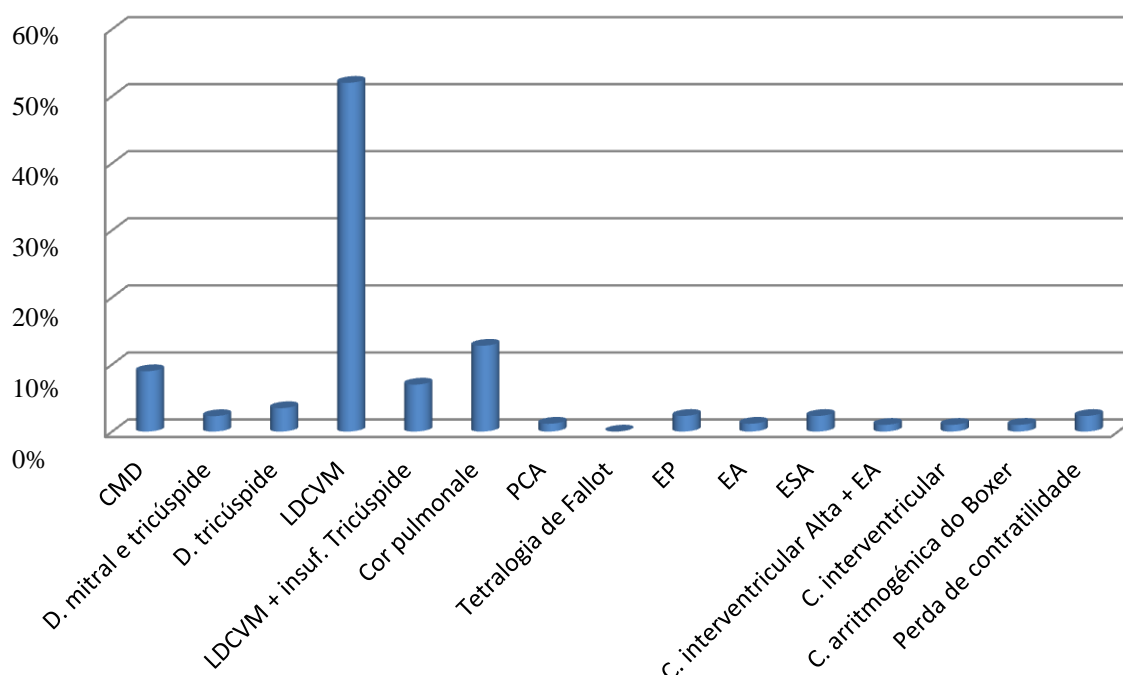
Há ainda a referir que 70% (n=101) das consultas de cardiologia no IVP corresponderam a consultas referenciadas, sendo 61% de cardiologia canina e 9% de cardiologia felina. A raça Europeu Comum, a par da raça Persa, foram as raças felinas mais prevalentes ocupando estas 48% e 47% respetivamente do total das consultas de cardiologia felina (os restantes 5% referem-se a siameses cruzados). A raça canina mais prevalente foi a Indeterminada, 39%, e 56% destes apresentavam lesão degenerativa crónica da valva mitral (LDCVM). Logo a seguir esteve o Caniche a representar 10% dos canídeos, e possuindo, 75% destes, também LDCVM. O Boxer e o Cocker Spaniel ocuparam cada um 8% do total consultas de cardiologia canina. Dos Cocker Spaniel, 50% ostentavam também LDCVM. No entanto, em nenhum Boxer foi diagnosticada esta doença.

Dos 144 animais apresentados no IVP para consulta de cardiologia veterinária, 47 deles (40 canídeos e 10 felídeos), ao que corresponde 32% destas consultas, não foram diagnosticados com qualquer doença cardíaca. Entre os 40 canídeos, 5 (12,5%) apresentavam doença respiratória, 3 (7,5%) tinham derrame pericárdico e outros 3 (7,5%) apresentavam prolongamento do palato mole a justificar os sinais respiratórios.

Aproximadamente 87% das doenças cardíacas caninas corresponderam a doenças cardíacas adquiridas, sendo as restantes congénitas. Entre as mais comuns encontramos a LDCVM no topo da lista que, por si só, equivale a 30% do total das consultas de cardiologia. No entanto, se contabilizarmos quando esta se encontra associada a outras doenças (*cor pulmonale* e insuficiência da tricúspide) acaba por ocupar 35% do total das consultas de cardiologia (correspondendo a 59% das doenças cardíacas caninas diagnosticadas (Gráfico 8). Com isto pretendo corroborar a hipótese de que a LDCVM é, indubitavelmente, a doença cardíaca mais prevalente entre os canídeos. No patamar seguinte vem o *cor pulmonale* e a cardiomiopatia dilatada (CMD) a representarem 9% e 7% das consultas de cardiologia respetivamente (*cor*

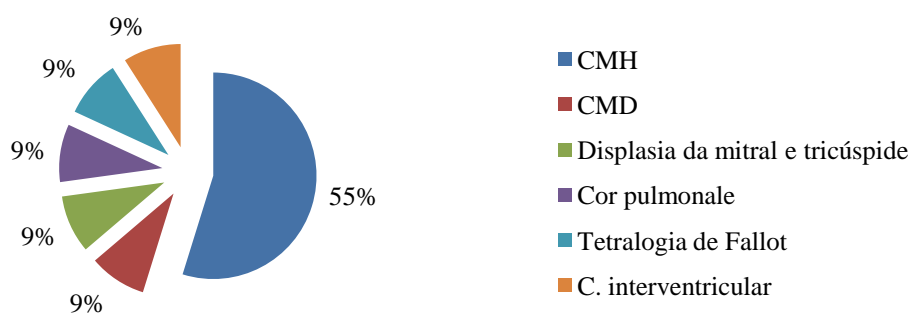
pulmonale e CMD: 13% e 9% das doenças cardíacas caninas diagnosticadas respetivamente (Gráfico 8). Entre os felídeos, 82% das doenças cardíacas eram adquiridas, sendo as restantes congénitas. A doença cardíaca mais prevalente foi a cardiomiopatia hipertrófica (CMH) correspondendo a 4% do total das consultas de cardiologia e 55% das doenças cardíacas diagnosticadas nos felídeos (Gráfico 9). Nenhum canídeo foi diagnosticado com CMH e nenhum felídeo com LDCVM o que permite concluir que estas são doenças específicas e mais frequentes da espécie em que foram diagnosticadas.

Gráfico 8 – Distribuição percentual das doenças cardíacas diagnosticadas nos canídeos apresentados a consulta de cardiologia no IVP.



CMD – cardiomiopatia dilatada; D. – Displasia; LDCVM – lesão degenerativa crónica da valva mitral; Insuf. – insuficiência; C. – comunicação; PCA – persistência do canal arterial; EP – estenose pulmonar; EA – estenose aórtica; ESA – estenose subaórtica.

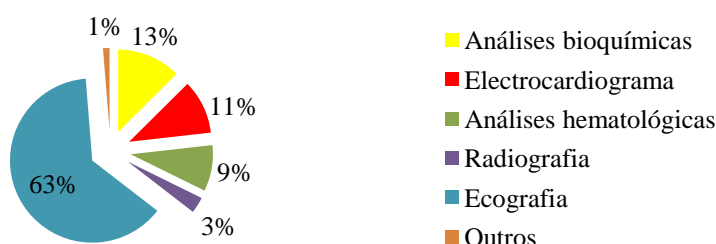
Gráfico 9 – Distribuição percentual das doenças cardíacas diagnosticadas nos felídeos apresentados a consulta de cardiologia no IVP.



1.1.2 Meios complementares de diagnóstico

Os meios complementares de diagnóstico constituem uma ferramenta fundamental na prática de qualquer clínica e hospital veterinário, não sendo o IVP uma exceção. Pelo contrário, muitos dos casos recebidos no IVP são referenciados para pedido de segunda opinião e ainda realização de ecografia abdominal/pélvica, ecocardiografia e ECG. Aqui, a ecografia constitui cerca de 63% do total dos exames complementares efetuados (Gráfico 10). A ecografia abdominal/ pélvica correspondeu a 51%, a torácica/ cardíaca a 38%, e a testicular a 9% do total das ecografias efetuadas (nos restantes 2% incluem-se a ecografia ocular, tiroideia e cervical). Seguem-se as análises bioquímicas (enviadas para laboratórios fora do IVP) a ocupar 13% e o ECG 11% do total dos referidos exames (Gráfico 10). Em minoria reside a radiografia, 3% (provavelmente por este serviço não estar disponível no IVP), e no grupo “outros” incluem-se a urianálise, exame coprológico, pesquisa de hemoparasitas, análise histopatológica (também estes realizados em laboratórios fora do IVP) e testes de diagnóstico rápidos a ocupar 1% do total dos exames.

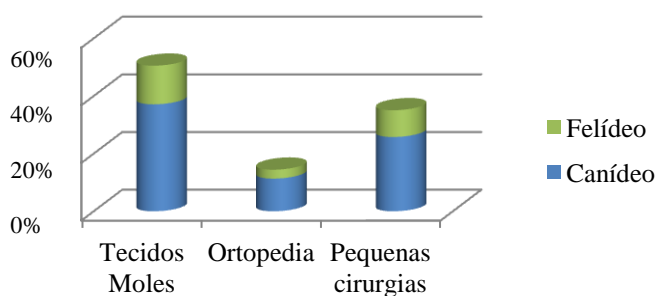
Gráfico 10 – Distribuição percentual dos exames complementares de diagnóstico requisitados no IVP.



1.2 Clínica cirúrgica

Outra das razões pela qual o IVP é um centro de referência é a cirurgia. As cirurgias de tecidos moles ocuparam 50%, a ortopedia 14% e as pequenas cirurgias 35% do total das 97 cirurgias efetuadas (Gráfico 11). Há ainda a referir que os felídeos foram responsáveis por 26% e os canídeos 74% das cirurgias realizadas e que, os machos predominaram em quase todas as cirurgias, à excepção daquelas de tecidos moles onde foram as fêmeas a sobressair.

Gráfico 11 – Distribuição percentual do tipo de intervenção cirúrgica efetuada no IVP consoante a espécie.



2. Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária

Com o intuito de assistir ao maior número de casos possíveis em cardiologia veterinária, durante os últimos quatro meses de estágio no IVP, todas as quintas-feiras de manhã acompanhava ainda o Professor Doutor José Paulo Sales Luís na execução de ecografias e ecocardiografias, no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da FMV-UTL. Aqui, à semelhança do IVP, colaborava na receção dos clientes, na recolha da anamnese, execução do exame físico, contenção dos animais, realização de ECG quando necessário, e ainda no preenchimento dos relatórios.

2.1 Clínica médica

No total de todas as quintas-feiras foram consultados 107 animais no serviço de ecografia do Hospital Escolar da FMV-UTL, sendo que, 86% (n=92) foram canídeos e 13% (n=14) foram felídeos (e ainda uma chinchila). Relativamente ao género, 50% dos canídeos e 57% dos felídeos eram machos. No que à idade diz respeito, constatou-se que os canídeos apresentados tinham idade compreendida entre os 3 meses e os 16 anos. Por sua vez, os felídeos tinham idades compreendidas entre os 6 meses e os 18 anos. Além disso, 39% dos canídeos encontravam-se entre os 10 e os 12 anos, tendo sido 11 anos a idade mais prevalente (14%). Quanto aos felídeos, 36 % estavam entre os 9 e os 12 anos.

Entre os exames complementares de diagnóstico realizados temos a ecografia e o ECG. Em primeiro lugar encontra-se a ecografia cardíaca/torácica, a justificar 52% (n=80) das consultas. No patamar seguinte vem a ecografia abdominal/pélvica e o ECG representando, cada um deles, 22% (n=35) dos exames complementares efetuados, e por último a ecografia ocular e testicular (3% e 1% respetivamente).

De facto, mais uma vez, a cardiologia apresenta-se aqui como a especialidade predominante, representando 57% das consultas (n=61) e ramificando-se em cardiologia felina, 12% (n=7), e cardiologia canina 88% (n=54). Destes 61 animais, 28% (16 canídeos e 1 felídeo) não foram diagnosticados com qualquer doença cardíaca. Entre as doenças caninas mais prevalentes evidencia-se novamente a LDCVM que, por si só, representa 71% (n=27) das doenças diagnosticadas. Quando esta está associada a regurgitação secundária da tricúspide, acaba por corresponder a 79% (n=30) das doenças diagnosticadas nos canídeos (Gráfico 12). Em segundo lugar encontra-se a estenose pulmonar presente em 8% (n=3) dos casos. A CMD diagnosticou-se apenas num canídeo. Entre as doenças cardíacas diagnosticadas nos felídeos tivemos a CMH (33%), a insuficiência da mitral (33%), a cardiomiopatia restritiva (17%) e comunicação interventricular alta (17%) (Gráfico 13).

No que às idades diz respeito, cerca de 46% (n=26) dos canídeos tinham idade compreendida entre os 10 e os 13 anos, e 29% (n=2) dos felídeos tinham menos de um ano. Entre os canídeos, a raça Indeterminada foi a mais prevalente, 46% (n=25), seguindo-se o Caniche, 17% (n=9), o Cocker Spaniel e o Yorkshire Terrier, 6% cada um (n=4 cada). Entre os felídeos tivemos apenas duas raças representadas, o Persa (43%) e o Europeu comum (57%).

Gráfico 12 – Distribuição percentual das doenças cardíacas caninas diagnosticadas no Hospital Escolar da FMV-UTL.

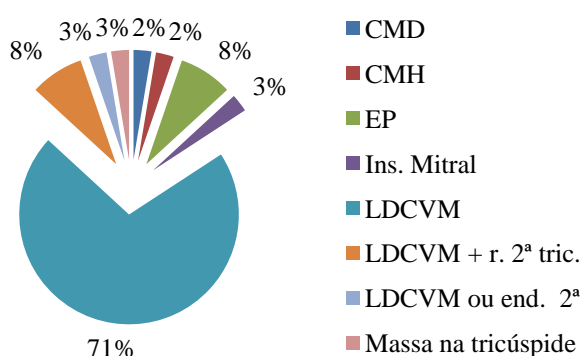
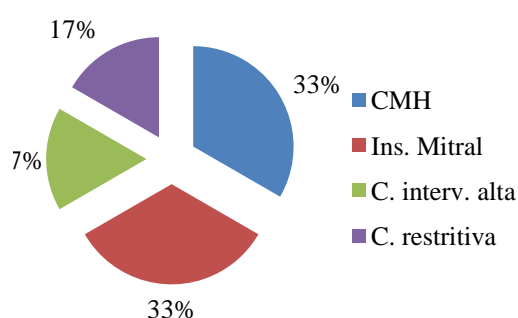


Gráfico 13 – Distribuição percentual das doenças cardíacas felinas diagnosticadas no HV da FMV-UTL.



3.Ottawa Veterinary Hospital

O Ottawa Veterinary Hospital (OVH), no Canadá, surgiu como uma necessidade pessoal de complementar o estágio em clínica numa unidade hospitalar, necessidade ainda de expansão de horizontes, conhecimento de diferentes abordagens e técnicas veterinárias, tanto clínicas como cirurgias, desenvolvimento da língua inglesa e enriquecimento cultural e curricular.

O OVH é constituído por uma vasta equipa de rececionistas, enfermeiros e médicos veterinários onde cada um desempenha funções bem diferenciadas, não se misturando responsabilidades. Aqui, o estágio teve lugar entre 1 de Março e 31 de Maio de 2012 e nele concentrei-me em absorver o máximo conhecimento e prática possíveis tirando ainda partido da relação intercultural. Nele fui recebida de braços abertos e com grandes sorrisos tendo-me sido permitido participar em todas as atividades nele desenvolvidas. Assim, junto dos enfermeiros veterinários, integrei os serviços de cuidados intensivos, internamento, triagem, anestesia, preparação pré-cirúrgica, radiologia e laboratório. Ao lado dos médicos veterinários integrei as equipas de medicina interna, cirurgia, urgência e ainda participei na discussão de casos clínicos, interpretação de resultados laboratoriais, radiografias e ecografias.

O horário foi feito de forma rotativa de maneira a participar em todos os turnos existentes e assistir à maior variedade de casos e situações imagináveis, tendo incluído noites, fins-de-semana e feriados. Foi sem dúvida uma experiência profícua quer a nível profissional, quer a nível cultural e social.

CAPÍTULO II – DILATAÇÃO ATRIAL ESQUERDA E LESÃO DEGENERATIVA CRÔNICA DA VALVA MITRAL

1. INTRODUÇÃO

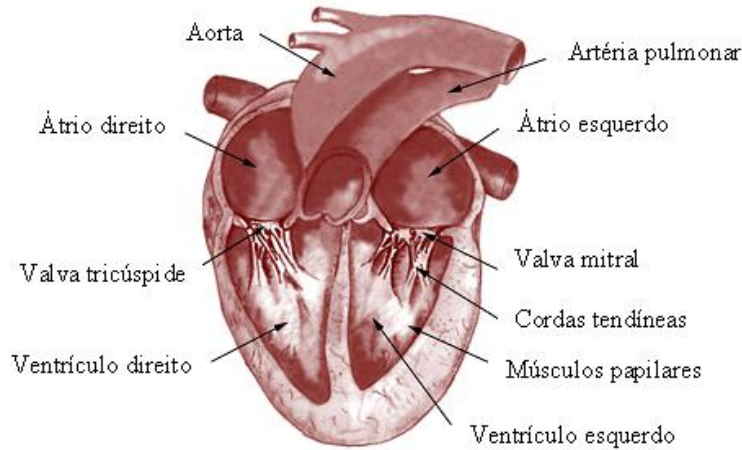
Nas consultas de cardiologia veterinária, no IVP, a dilatação atrial esquerda (DAE) em canídeos, principalmente associada a LDCVM, foi determinante do prognóstico e condicionante da terapêutica, o que suscitou a vontade de aprofundar o tema. Neste contexto a presente dissertação de mestrado será dividida em duas partes. Propõe-se a primeira parte, a revisão bibliográfica, a descrever as principais doenças associadas a DAE em canídeos, seu diagnóstico, principais complicações e prognóstico, realçando e descrevendo a LDCVM como a sua principal causa. Será dada ênfase aos exames ecocardiográfico, eletrocardiográfico e à concentração plasmática do biomarcador cardíaco NT-proBNP ([NT-proBNP]) como principais meios de avaliação de DAE e LDCVM. A análise da [NT-proBNP], biomarcador cardíaco, nos casos de LDCVM, surgiu como consequência da sua cada vez maior relevância mas ainda assim conhecimento limitado em medicina veterinária (MV). Na segunda parte apresentam-se os casos clínicos de DAE acompanhados no IVP e na FMV-UTL, sua análise, interpretação e discussão. Resumidamente, os objetivos recaem sobre a investigação das principais doenças associadas a DAE em canídeos e do peso da LDCVM na sua prevalência. Entre outras, será investigada a relação entre o grau de DAE, a duração da onda P do ECG e a [NT-proBNP] (o último apenas em casos de LDCVM). A epidemiologia e complicações de DAE serão também investigadas.

2. ÁTRIO ESQUERDO: localização e funções

O átrio esquerdo (AE) é a câmara cardíaca encontrada dorsocaudalmente, em relação ao ventrículo esquerdo (VE) (Figura 1), mas o seu apêndice auricular estende-se cranialmente, à esquerda (Ware, 2007). Tal como todas as outras câmaras cardíacas, também o AE desempenha um papel crucial e indispensável durante o ciclo cardíaco. Este recebe o sangue oxigenado oriundo dos pulmões, através das artérias pulmonares, e ainda o sangue desoxigenado proveniente de pequenas veias brônquicas (King, 1999). Entre as suas funções destacam-se: 1) “reservatório” (recebendo o sangue oriundo da circulação pulmonar venosa durante a sístole ventricular e o relaxamento isovolumétrico); 2) “condutor” (transferindo o sangue passivamente das veias pulmonares para o VE, através da valva mitral, por gradiente de pressão, na fase inicial da diástole ventricular) e 3) função “contrátil” (propulsionando ativamente o sangue para o VE, imediatamente antes do início da sístole ventricular) (Hansson, Häggström, Kvarf & Lord, 2002; Abhayaratna, et al, 2006; Patel, Lavie, Milani,

Shah & Gilliland, 2009). Esta última função é particularmente relevante em casos de insuficiência VE, pois contribui apenas com 20% do volume sistólico VE em situações normais (Abhayaratna, et al, 2006; Patel et al., 2009).

Figura 1 – Anatomia normal do coração canino (Adaptado de Ljungvall, 2011).



3. DOENÇAS ASSOCIADAS A DILATAÇÃO ATRIAL ESQUERDA

O AE está suscetível a diversas alterações, entre elas a dilatação e remodelação estrutural, em consequência de variadíssimas doenças. A DAE, alteração morfológica cardíaca frequentemente detetada em canídeos, pode ocorrer em resposta quer à sobrecarga de volume, quer à sobrecarga de pressão (Patel et al., 2009; de Oliveira Cavalcanti, Muzzi, Aparecida, & Baracat de Araújo, 2010), dependendo ainda da cronicidade da respetiva sobrecarga (Ware, 2007b). A sobrecarga de pressão é uniformemente acompanhada por relaxamento anormal dos cardiomiócitos, ou seja, por insuficiência diastólica, enquanto na sobrecarga de volume o normal relaxamento destes está preservado, ou seja, a função diastólica mantém-se normal (Abhayaratna et al., 2006).

Durante a diástole ventricular, o AE está exposto, através da abertura da valva mitral, à pressão VE (Pritchett et al., 2005; Patel et al., 2009). Assim, na presença de hipertensão, hipertrofia ventricular (Pritchett et al., 2005) e outras doenças que causem espessamento da parede e redução da *compliance* VE (insuficiência diastólica), a pressão VE aumenta e com ela a pressão AE. Inicialmente consegue-se manter adequado o enchimento VE no entanto, o aumento da tensão da parede atrial acaba por conduzir à sua dilatação (Pritchett et al., 2005; Tsang et al., 2006; Patel et al., 2009). Desta forma, a DAE é muitas vezes secundária ao aumento da pós-carga AE como na estenose mitral e/ ou na insuficiência diastólica VE, ou ainda a fibrose e/ou calcificação do AE (por redução da *compliance* AE e aumento da pressão pulmonar e AE) (Patel et al., 2009). Assim, facilmente se compreende que o AE aumente em função da gravidade e cronicidade da insuficiência diastólica (Patel et al., 2009; Pritchett et

al., 2005). Também a insuficiência sistólica, como é o exemplo da cardiomiopatia dilatada (CMD), pode conduzir a DAE (Bonagura & Fuentes, 2000). Isto pode ocorrer através da acumulação de sangue proveniente da incapacidade de bombear adequadamente todo o sangue para fora do ventrículo, associada ainda à dilatação do *annulus* valvar, insuficiência dos músculos papilares, insuficiência da VM e consequente regurgitação mitral (RM) (Sisson, Thomas & Keene, 2000; Lord et al., 2010).

A sobrecarga de volume associada a *shunts* (Pritchett et al., 2005), regurgitação da valva mitral, fístulas arteriovenosas e ao coração “atlético” também pode conduzir a DAE (Patel et al., 2009). Situações como hipertiroidismo e anemia crónica podem também estar associadas a DAE (Bonagura & Fuentes, 2000).

A título de exemplo, Kihara et al. (1988) mediram as pressões e o diâmetro ventricular e atrial esquerdo em sete canídeos de forma a perceberem as mudanças crónicas no AE em resposta à regurgitação mitral crónica. Concluíram então que, em resposta a esta sobrecarga de volume, o AE é capaz de desenvolver mecanismos compensatórios atenuando o aumento de pressão e assegurando o adequado enchimento ventricular. Como resultado, verifica-se o aumento do AE quer em tamanho, quer em massa, e diminuição da sua rigidez (Kihara et al., 1988). Ware (2007), dando relevância à cronicidade da sobrecarga, menciona ainda que o aumento gradual da regurgitação da mitral pode resultar em grande DAE, sem edema pulmonar. Por outro lado, em caso de regurgitação mitral aguda, como acontece quando existe rotura de cordas tendíneas, a pressão atrial aumenta bruscamente e o AE não tem tempo para se adaptar, desenvolvendo-se edema pulmonar mesmo com pequeno aumento AE (Ware, 2007b).

Detalhadamente, na lista de doenças associadas a DAE devem incluir-se doenças da valva mitral adquiridas (insuficiência mitral e LDCVM), cardiomiopatias (CMD, CMH, cardiomiopatia restritiva), doenças cardíacas congénitas (displasia mitral, PCA, EA, ESA e defeitos do septo ventricular ou atrial) (Poteet, 2008; Gough, 2007; Ware, 2007a). Gough (2007) acrescenta ainda o hipertiroidismo, a doença atrial primária e a bradicardia crónica. Na lista de diagnósticos diferenciais, devido à sua semelhante apresentação na radiografia, devem ainda considerar-se a linfadenopatia hilar e massas pulmonares adjacentes ao hilo (Poteet, 2008).

Num estudo levado a cabo por Guglielmini et al. (2000), com 205 cães com DAE, constatou-se que 84,9% dos casos (174 cães) correspondiam a doenças cardíacas adquiridas (LDCVM, CMD e endocardite infecciosa) e 14,6% (30 cães) diziam respeito a doenças cardíacas congénitas (Tabela 1). Verificou-se ainda que um dos casos (0,5%) apresentava DAE sem qualquer doença cardíaca detetada (Guglielmini et al., 2000). Aqui, a LDCVM representou a cardiopatia associada a DAE mais comum sendo responsável por mais de metade dos casos

estudados (58,5%) e a CMD apresentou-se em segundo lugar, responsabilizada por cerca de um quarto dos casos de DAE (25,9%).

Tabela 1 – Doenças cardíacas associadas com DAE em 205 cães. Adaptado de Guglielmini et al. (2000).

Doença cardíaca	Número de animais	Porcentagem (%)
Lesão degenerativa crónica da valva mitral	120	58,5
Cardiomiopatia dilatada	53	25,9
Persistência do canal arterial	13	6,3
Estenose subaórtica	13	6,3
Displasia da mitral	3	1,5
Displasia da mitral e estenose subaórtica	1	0,5
Miocardite infecciosa	1	0,5
Doença não detetada	1	0,5

3.1 Lesão degenerativa crónica da valva mitral

Estima-se que aproximadamente 10% dos cães apresentados à consulta veterinária têm doença cardíaca (Atkins et al., 2009) sendo a lesão degenerativa crónica da valva mitral a doença mais comum (Kvart & Häggström, 2000; Ware, 2007b; Abbott, 2008; Disatian, 2010) e responsável por 75% a 80% das doenças cardíacas caninas (Kittleson, 1998; Kvart & Häggström, 2000; Atkins et al., 2009). Um estudo revelou que 7% de todos os cães morrem ou são eutanaziados devido a IC antes dos 10 anos de idade (a terceira causa de morte mais comum em cães desta idade). Uma vez que muitos cães desenvolvem IC descompensada devido a LDCVM depois dos 10 anos, pode assumir-se que esta proporção seja ainda maior em cães de todas as idades (Häggström, Pedersen, & Kvart, 2004).

Lesões da valva mitral semelhantes aos canídeos têm também sido encontradas em seres humanos, porcos e cavalos (Häggström et al., 2004). Em gatos, a LDCVM é rara e quando ocorre raramente apresenta consequências clínicas (Ware, 2007b; Abbott, 2008). Esta doença pode ser abordada por uma panóplia de designações como: degenerescência valvar mixomatosa, degenerescência mucóide, endocardiose, doença valvar crónica, fibrose valvar crónica, doença degenerativa valvar, regurgitação ou insuficiência mitral adquirida e ainda prolapso da valva mitral (Abbott, 2008). No entanto todas estas denominações pecam por defeito, ora na localização, ora nas alterações histológicas, ora na etiologia. Desta forma, esta cardiopatia será aqui denominada por lesão degenerativa crónica da valva mitral (LDCVM). Em medicina humana a doença correspondente é vulgarmente denominada por síndrome do prolapso da valva mitral (PVM) (Kittleson, 1998) apresentando etiologia e patofisiologia semelhantes (Crosara et al., 2010). No entanto, a LDCVM parece ser dez vezes mais prevalente nos cães do que é o PVM nos humanos (Pedersen & Häggström, 2000).

As lesões degenerativas valvares envolvem mais frequentemente a valva mitral e correspondentes cordas tendíneas (60%). No entanto, em aproximadamente um terço destes cães ambas as valvas atrioventriculares estão afetadas (Atkins et al., 2009). Isoladamente, a afeção da valva tricúspide ocorre em 10% dos casos, e as valvas aórtica e pulmonar raramente estão envolvidas (Kittleson, 1998; Ware, 2007b; Kvart & Häggström, 2000).

3.1.1 Epidemiologia

3.1.1.1 Idade

A prevalência de LDCVM encontra-se intimamente relacionada com a idade sendo mais baixa em animais jovens. Foi descrita a ocorrência de 75% dos casos em cães com idade superior a 16 anos, e de 1% a 5% em cães jovens, com menos de um ano (Kvart & Häggström, 2000). Como tal, esta é uma doença mais comum na população geriátrica sendo que sinais clínicos são detetados em aproximadamente 30% dos cães com 13 anos ou mais (Abbott, 2008). Num outro estudo, 10% de todos os cães apresentavam evidência clínica de LDCVM entre os 5 e os 8 anos de idade, 25% tinham sinais quando se encontravam entre os 9 e os 12 anos, e a incidência aumentava para 35% nos cães com mais de 12 anos de idade, como se pode ver na Figura 2 (Kittleson, 1998). A prevalência da LDCVM detetada *post mortem* é ainda maior do que aquela reportada nos estudos clínicos (Abbott, 2008).

Além da prevalência, também a gravidade da LDCVM aumenta com a idade (Odhelius, 2005; Ware, 2007b). Exemplo disso é o estudo de Olsen, Fredholm, & Pedersen (1999), com 190 Dacshunds com mais de 2 anos de idade, onde se constatou que a gravidade do PVM estava correlacionada positivamente com a idade.

3.1.1.2 Predisposição racial

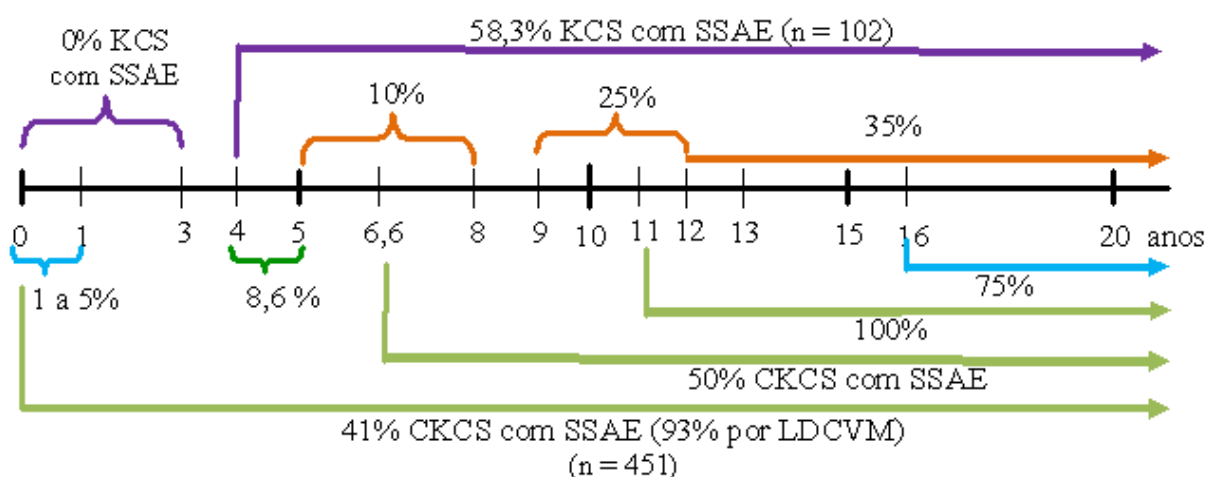
A LDCVM pode afetar qualquer raça de cães, no entanto as de pequeno e médio porte são mais frequentemente afetadas (Abbott, 2008; Kvart & Häggström, 2000; Ware, 2007b; Kittleson, 1998). As raças mais afetadas incluem Caniches Miniatura e *Toy*, Schnauzers Miniatura, Chihuahuas, Pomeranians, Fox Terriers, Cocker Spaniels, Pequinois e Boston Terriers nos Estados Unidos, e Pinschers Miniatura, Whippets e Cavalier King Charles Spaniels no Reino Unido (Ware, 2007b). Além destas, Yorkshire Terriers, Dashunds, Pappilons entre outros também têm sido apontadas como raças predispostas (Abbott, 2008).

As raças Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) (Kittleson, 1998; Chetboul et al., 2004; Lewis, Swift, Woolliams e Blott, 2011) e Dachsund são ainda apontadas como predispostas a um início mais precoce da LDCVM (Olsen et al., 1999; Lewis et al., 2011) sendo a sua prevalência particularmente elevada nestas raças. Os CKCS apresentam ainda progressão da

doença mais rápida do que as restantes raças (Abbott, 2008; Kvar & Häggström, 2000; Ware, 2007b). Desta forma, muitos têm sido os estudos e esforços aplicados na tentativa de compreensão desta raça apontando-se diferentes prevalências da LDCVM consoante a idade e a raça ou raças avaliadas, tal como se pode perceber na Figura 2. Um estudo realizado por Odhelius (2005) com 102 King Charles Spaniels demonstrou ainda uma prevalência de LDCVM semelhante nesta raça, comparativamente aos CKSC.

As raças de grande porte também podem ser afetadas com LDCVM. Entre 1973 e 1975, o Doberman Pinscher era a única raça de grande porte identificada com risco aumentado de desenvolvimento de LDCVM (Kittleson, 1998), no entanto estudos mais recentes (Ware, 2007b) apresentam uma lista mais abrangente com um destaque especial para o Pastor Alemão.

Figura 2 - Representação esquemática da prevalência da LDCVM consoante idade, na totalidade da população canina (em cima a laranja), na população canina com LDCVM (em baixo a azul), em CKCS (em baixo a verde) e em KCS (em cima a roxo).



— Kvar & Häggström (2000); — Kittleson (1998); — Chetboul et al. (2004);
 — (Lewis et al., 2011); — Odhelius (2005);

CKCS – Cavalier King Charles Spaniel; KCS – King Charles Spaniel; SSAE - sopro sistólico apical esquerdo.

3.1.1.3 Género

A proporção de machos e fêmeas afetados tem variado entre a população de cães em cada estudo, no entanto parece assumir-se que os machos são mais afetados do que as fêmeas (Abbott, 2008). De facto, tem sido apontado que os machos apresentam um limiar mínimo de expressão de genes mais baixo do que as fêmeas (Häggström et al., 2004). Segundo Atkins et al. (2009), a LDCVM é 1,5 vezes mais comum em machos do que em fêmeas.

Em alguns estudos verificou-se que a prevalência de RM e LDCVM é semelhante em machos e fêmeas, noutros os machos mostraram uma progressão mais rápida, maior gravidade e maior prevalência de ICC (Ware, 2007b). Odhelius (2005) verificou que os machos da raça King Charles Spaniels apresentavam maior prevalência e início mais precoce da LDCVM, quando comparados com as fêmeas. Por sua vez, Olsen et al. (1999) não constataram diferenças na gravidade desta cardiopatia dependentes do género, entre os cães jovens da raça Dachshund, mas verificaram que os machos apresentavam progressão mais rápida do que as fêmeas. No estudo de Lewis et al. (2011) os machos também mostraram a presença de sopro cardíaco de maior grau do que as fêmeas, no entanto, no estudo de Chetboul et al. (2004) não se constatou uma diferença significativa entre machos e fêmeas, quer relativo ao sopro cardíaco compatível com LDCVM, quer de LDCVM diagnosticada ecocardiograficamente.

3.1.2 Etiologia

A causa da LDCVM permanece desconhecida, sabendo-se ainda muito pouco acerca dos mecanismos moleculares que a originam (Kittleson, 1998; Kvart & Häggström, 2000; Häggström et al., 2004; Ware, 2007b; Abbott, 2008; Oyama & Levy, 2009; Disatian, 2010). Neste contexto muitas têm sido as teorias lançadas para explicar o seu desenvolvimento.

As mesmas alterações que ocorrem nas valvas cardíacas de cães com LDCVM ocorrem nos humanos com síndrome do prolapso da valva mitral e doenças relacionadas com alterações do colagénio (Kittleson, 1998). Também em cães, a LDCVM tem sido associada à presença de outras doenças, tal como traqueobroncomalácia (colapso das grandes vias aéreas), doença do disco intervertebral e rotura do ligamento cruzado anterior. Devido a esta associação, e ainda à localização e natureza das lesões da LDCVM, tem sido sugerido que a LDCVM nos cães é a expressão de doença sistémica do tecido conjuntivo (Kittleson, 1998; Kvart & Häggström, 2000; Abbott, 2008). Também devido à forte associação entre esta doença e as raças de pequeno a médio porte, suspeita-se que a LDCVM seja hereditária existindo uma predisposição genética para o seu desenvolvimento (Abbott, 2008; Kvart & Häggström, 2000). Foi ainda sugerido que o modo de herança da LDCVM é poligénico (Olsen, Fredholm & Pedersen, 1999), necessitando ainda de atingir um limiar mínimo de expressão dos genes para que se desenvolva (Kvart & Häggström, 2000).

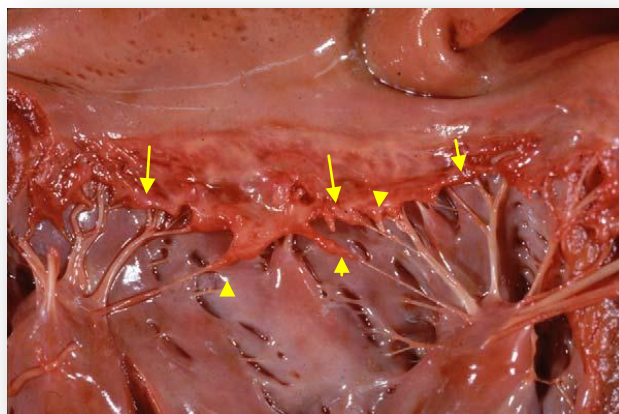
Uma outra teoria defende que as lesões observadas na LDCVM são a resposta ao impacto repetido a que o folheto valvar está sujeito. A reforçar esta teoria está o facto das alterações mixomatosas começarem na linha de aposição dos folhetos valvares, progredindo com a idade (Pedersen & Häggström, 2000). No entanto, visto que nem todos os cães desenvolvem LDCVM, um ou mais fatores de iniciação provavelmente aumentam o risco da doença em

cães predispostos (Häggström et al., 2004). De facto, acredita-se na hipótese de que a LDCVM é uma doença multifatorial podendo ser iniciada por fatores genéticos, ambientais, tóxicos, nutricionais, metabólicos (Oyama & Levy, 2009) e/ou mecânicos (Pedersen e Häggström, 2000; Ware, 2007b). Independentemente da natureza exata dos fatores de iniciação, depois do desenvolvimento de RM, o movimento anormal e a deformação da valva mitral impõem um *stress* maior na mesma (quer por aposição anormal dos folhetos, quer por aumento do fluxo regurgitante) contribuindo para a sua progressão (Häggström et al., 2004; Oyama & Levy, 2009).

3.1.3 Alterações macroscópicas e microscópicas

A LDCVM é uma alteração degenerativa estrutural, adquirida e de progressão crónica, da VM (Kvart e Häggström, 2000). Inicialmente surgem pequenos nódulos na área de aposição dos folhetos valvares, mais pronunciados no lado atrial dos mesmos e no local de inserção das cordas tendíneas (Figura 3) (Häggström et al., 2004). Estes nódulos vão aumentando de tamanho e número, coalescem, espalham-se pela VM tornando-a espessa e irregular (Häggström et al., 2004; Ware, 2007b; Abbott, 2008), assim como às cordas tendíneas, as quais podem acabar por roturar (Kvart e Häggström, 2000; Häggström et al., 2004). Os folhetos valvares podem ainda sofrer fibrose, deformando-se (Abbott, 2008). As lesões valvares estão quase sempre limitadas ao terço distal dos folhetos valvares (Mow & Pederson, 1999), e o folheto septal (anterior) é o mais suscetível à degenerescência (Häggström et al., 2004; Terzo et al., 2009) e prolapso (Terzo et al., 2009).

Figura 3 – Aspeto *post mortem* da valva mitral do coração de um cão com LDCVM no último estadiu da doença (adaptado de Häggström et al., 2004).



Legenda: Os folhetos da valva mitral estão espessados e contraídos apresentando nódulos no seu bordo livre (setas). É ainda evidente maior espessamento no local de inserção das cordas tendíneas e o envolvimento destas (cabeça de seta).

Histologicamente, e muito resumidamente, a LDCVM exprime-se por deposição de glicosaminoglicanos na camada esponjosa dos folhetos valvares, e ainda por desorganização do colagénio da camada fibrosa, fragmentação das fibras elásticas, proliferação de células intersticiais (Disatian, 2010), endoteliais (Kittleson, 1998) e fibroblastos (Odhelius, 2005). Há assim expansão da camada esponjosa e destruição da fibrosa (Oyama & Levy, 2009).

3.1.4 Fisiopatologia

Como consequência da evolução da LDCVM acaba por ocorrer má coaptação dos folhetos valvares, insuficiência da valva mitral e regurgitação de sangue para o AE, durante a sístole ventricular (Abbott, 2008; Atkins et al., 2009; Disatian, 2010). Dependendo da gravidade da RM as consequências de LDCVM poderão variar entre leves, moderadas a muito graves. De uma forma geral, a RM progride lentamente, durante meses a anos, permitindo a adaptação do AE e manutenção da pressão atrial baixa. Assim, a LDCVM pode manter-se silenciosa por longos períodos de tempo (Abbott, 2008; Ware, 2007b).

No entanto, quando a RM persiste, acaba por aumentar a pressão AE podendo conduzir a dilatação do *annulus* valvar e AE, assim como ao aumento do retorno venoso pulmonar. Consequentemente o VE, tal como o átrio ipsilateral, sofre aumento da pré-carga (sobrecarga de volume) respondendo através da dilatação e hipertrofia excêntrica (Ware, 2007b).

Ainda numa fase precoce e compensada da doença, pode surgir insuficiência sistólica (Chiavegato et al., 2009), como resultado de hipertrofia cardíaca patológica (Lord, Hansson, Kvart, & Häggström, 2010). Esta por sua vez vai exacerbar a RM através de maior dilatação do *annulus* valvar, insuficiência dos músculos papilares e diminuição da aposição dos folhetos valvares (Lord et al., 2010), contribuindo para a progressão da doença (Borgarelli, Tarducci, Zanatta, & Häggström, 2007). A insuficiência sistólica contribui também para redução da *compliance* VE e consequentemente da função diastólica (Chiavegato et al., 2009). Inicialmente o volume de ejeção é mantido mas, com a progressão das lesões valvares e a insuficiência sistólica, este acaba por diminuir sendo no entanto compensado pelo aumento da força de contração, dilatação e hipertrofia miocárdica, aumento da FC e pelas alterações no tónus vascular e fluido extracelular (Häggström et al., 2004). Desta forma, mesmo em casos graves de IC, a função ventricular parece estar relativamente bem preservada.

3.2 Classificação da Insuficiência cardíaca e da LDCVM

A insuficiência cardíaca (IC) é o termo usado para descrever uma síndrome caracterizada pela incapacidade do coração fornecer sangue para satisfazer as necessidades metabólicas de uma forma adequada, ou fazendo-o apenas com elevadas pressões de enchimento (Ware, 2006). É

uma síndrome que pode ser causada por uma variedade de doenças cardíacas específicas, incluindo a LDCVM (Ware, 2007b; Atkins et al., 2009). Qualquer que seja a causa de IC, esta caracteriza-se por alterações cardíacas, hemodinâmicas, renais, neuro-hormonais e ainda por alterações na produção de citocinas (Atkins et al., 2009).

Os sistemas de classificação da IC mais reconhecidos pelos veterinários são o sistema modificado da *New York Heart Association* (NYHA) e o sistema do *International Small Animal Cardiac Health Council* (ISACHC) (Tabelas 23 e 24 respetivamente, em anexo). Estes diferem nalguns detalhes, no entanto ambos se baseiam na classificação funcional da IC, tendo sido desenvolvidos com base na avaliação clínica do paciente e auxiliando no estabelecimento de protocolos terapêuticos. O problema destas recai no facto de se basearem numa avaliação relativamente subjetiva dos sinais clínicos, os quais podem alterar-se frequentemente e dramaticamente em curtos períodos de tempo. Além disso os tratamentos podem não diferir substancialmente entre os diferentes estadios (Atkins et al., 2009).

Com o intuito de estabelecer uma associação entre a gravidade dos sinais clínicos e o tratamento adequado foi criado um novo sistema de classificação pela “American College of Veterinary Medicine” (ACVIM, 2009) (Tabela 25 em anexo). Este assenta numa maior objetividade da categorização dos pacientes tendo sido desenhado de forma a complementar os sistemas de classificação funcionais, e não a substituí-los (Atkins et al., 2009).

Em anexo pode ainda aceder-se a outro sistema de classificação de IC criado pelo “California Animal Hospital Veterinary Specialty Group” (CAH), dividido em nove estadios diferentes (Tabela 26), e ainda a uma tabela comparativa (Tabela 27) entre este sistema simplificado e os restantes sistemas de classificação da IC (Ettinger et al., 2012).

4. DIAGNÓSTICO DE DAE e LDCVM

O diagnóstico de DAE não é na sua generalidade complicado, no entanto, os seus sinais clínicos não são específicos. Assim estes devem ser avaliados em conjunto com a história clínica do paciente, exame físico, alterações radiográficas, eletrocardiográficas e ecocardiográficas.

O diagnóstico de LDCVM em canídeos está, de uma forma geral, associado a sinais clínicos e ecocardiográficos explícitos. A avaliação plasmática do biomarcador cardíaco NT-proBNP tem ganho cada vez mais popularidade tendo-se apresentado como um meio complementar de diagnóstico promissor.

4.1 História clínica/ Sinais clínicos

4.1.1 Sinais clínicos de DAE

Os sinais clínicos diretamente relacionados com DAE são essencialmente a tosse. No entanto, este não é um sinal clínico específico de DAE sendo crucial interpretá-lo à luz de exames complementares de diagnóstico a seguir referidos. A tosse surge como consequência da compressão do brônquio do lobo acessório (Kittleson, 1998) e brônquio esquerdo principal pelo AE dilatado (Abbott, 2008). Desta forma, a tosse é seca e afirma-se mais tipicamente à noite e de manhã (Ware, 2007b), assim como com o exercício e/ou excitação (Disatian, 2010; Olsen et al., 2010).

Além da tosse, outros sinais clínicos podem ser associados indiretamente à DAE e estes incluem, na maioria das vezes, os sinais clínicos de LDCVM a seguir descritos.

4.1.2 Sinais clínicos de LDCVM

A LDCVM apresenta, na maioria dos casos, uma evolução lenta e progressiva durante anos, pelos que os sinais clínicos vão variando. Numa fase inicial a LDCVM leve a moderada é silenciosa sendo frequentemente diagnosticada em consulta de rotina, através da auscultação de um sopro cardíaco (Kittleson, 1998; Abbott, 2008; Olsen et al., 2010).

A tosse é normalmente o primeiro sinal clínico detetado pelo dono do animal. A sua origem é provavelmente multifatorial podendo ser o resultado de congestão e edema pulmonar ou do reflexo mediado através da estimulação de recetores justapulmonares, sensíveis ao aumento da pressão venosa pulmonar, para além da DAE (Abbott, 2008). Quando está relacionada com o edema pulmonar torna-se húmida e produtiva surgindo outros sinais clínicos associados, como intolerância ao exercício, dispneia e taquipneia (Ware, 2007b; Abbott, 2008). Em casos de edema pulmonar fulminante, pode ainda ser acompanhada de expectoração espumosa. É importante realçar que a tosse é um sinal de doença cardíaca e não de IC (Abbott, 2008). A par da tosse, e como primeiros sinais clínicos, é comum a redução da tolerância ao exercício e taquipneia com o esforço (Ware, 2007b).

A síncope também pode ser multifatorial, podendo surgir na sequência de disritmias, da diminuição do débito cardíaco e insuficiente perfusão cerebral (normalmente aquando do exercício ou excitação ou na rotura atrial) ou ainda de bradicardia induzida pela tosse paroxística (Abbott, 2008).

Os cães com IC normalmente manifestam fraqueza, anorexia e perda de peso (Kittleson, 1998), no entanto essa perda pode estar mascarada pela retenção de fluidos e pelo edema (Olsen et al., 2010). Sinais gastrointestinais podem ainda acompanhar a congestão esplâncnica (Ware, 2007b). A morte súbita, apesar de rara, pode denunciar rotura AE, e consequente

tamponamento cardíaco, ou ainda edema pulmonar agudo decorrente de rotura de cordas tendíneas (Kittleson, 1988).

4.2 Exame físico

4.2.1 Exame físico na DAE

Através do exame físico não é possível detetar e diagnosticar a DAE no entanto, as alterações encontradas ao exame físico características de LDCVM, e de outras doenças associadas a DAE, podem levar-nos a suspeitar da sua presença encaminhando-nos assim para a realização de meios complementares de diagnóstico adequados.

4.2.2 Exame físico na LDCVM

Apesar da auscultação cardíaca apresentar uma especificidade fraca para o diagnóstico de LDCVM (Lewis et al., 2011) esta é a melhor forma de detetá-la numa primeira abordagem. De facto, a característica mais notável do exame físico de um paciente com LDCVM é o sopro holossistólico (Ware, 2007b; Olsen et al., 2010) ou pansistólico (Kittleson, 1988) típico de RM, auscultado mais facilmente junto do ápex cardíaco esquerdo (Kittleson, 1988; Abbott, 2008). O sopro cardíaco pode estar presente durante vários anos, mesmo antes do surgimento de sinais clínicos (De Francesco Terri, 2008). Este sopro pode ser irradiado em várias direções e, em caso de pequena RM, pode ser protossistólico (Ware, 2008) e intermitente (Häggström et al., 2004). A intensidade do sopro cardíaco (classificação de grau I a VI na tabela 22 em anexo) reflete a gravidade da doença (Kittleson, 1988) sendo que, segundo Olsen et al. (1999) a sua intensidade está relacionada positivamente com o volume regurgitante, o espessamento dos folhetos da valva mitral e ainda com a gravidade do PVM. Isto significa que, em estadios iniciais, sem ou com pequena RM, não se deteta qualquer sopro (Pedersen, 2000) no entanto, a RM grave associada a grande dilatação do *annulus* valvar pode também originar um sopro de baixa intensidade ou mesmo impercetível, apesar de não ser comum (Ware, 2007b; Abbott, 2008). Além disso, o exercício e excitação são capazes de exacerbá-lo (Pedersen, 2000; Ware, 2007b; Olsen et al., 2010). Um Sopro sistólico apical direito característico de RT também pode ser percetível (Olsen et al., 2010). Por vezes pode ainda ser auscultado um *click* sistólico associado a PVM sendo este, frequentemente, precursor de RM moderada (Abbott, 2008). Um sopro de galope S3 pode ser audível em casos de RM grave (Ware, 2007b; Abbott, 2008) e, sempre que existe RM, S1 apresenta intensidade maior que S2, o qual aparece obscurecido. O frémito pré cordial pode ser detetado aquando da palpação torácica, em pacientes com RM moderada a grave, normalmente com sopro V/VI ou mais grave (Kittleson, 1988) e a taquicardia sinusal é frequente na IC (Ware, 2007b). O pulso

femoral é normalmente forte e por vezes rápido (Abbott, 2008). Em casos de RM grave (Abbott, 2008), taquiarritmias (Ware, 2007b) e tamponamento cardíaco (Olsen et al., 2010) podemos deparar-nos com pulso fraco.

À auscultação pulmonar e em caso de edema pulmonar podem ser detetadas crepitações ou sibilos, apesar de não serem específicos desta cardiopatia (Abbott, 2008).

A palpação abdominal apresenta-se frequentemente normal à exceção dos casos de ICC em que se pode detetar distensão abdominal, devido a ascite e/ou hepatomegália (Ware, 2007b; Abbott, 2008). Os casos de ICC podem ainda desenvolver derrame pleural, traduzido por esforço respiratório e diminuição dos sons pulmonares ventralmente, e eventualmente edema periférico (Kittleson, 1988; Ware, 2007b). O pulso jugular, detetado durante a sístole ventricular e em caso de RT pode observar-se e ser exacerbado com o exercício, excitação e o teste do refluxo hepatojugular (Ware, 2007b). As membranas mucosas estão normalmente rosadas, mesmo na presença de edema pulmonar, no entanto podem aparecer cianóticas ou pálidas na IC avançada (Olsen et al., 2010).

4.3 Radiografia torácica

A radiografia torácica é útil na avaliação da dimensão cardíaca, no acompanhamento da progressão da cardiomegália e ainda no diagnóstico diferencial de sinais respiratórios, como a tosse (Abbott, 2009). Sempre que queremos avaliar a presença de doença cardíaca em canídeos deve-se proceder, no mínimo, a duas projeções radiográficas ortogonais: lateral e dorsoventral (DV) ou ventrodorsal (VD), idealmente no pico da inspiração e com a técnica do pico de alta kilovoltagem e baixa miliamperagem (Ware, 2006).

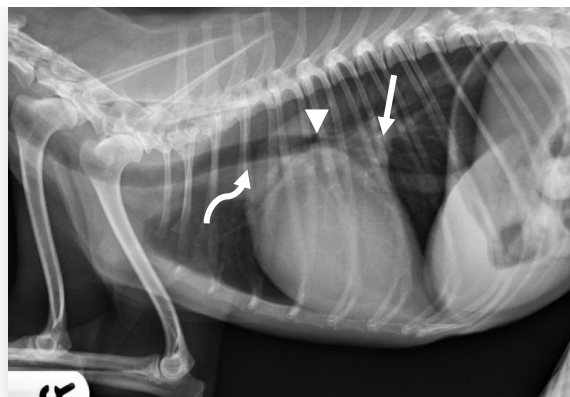
4.3.1 Radiografia torácica na DAE

Quando o AE se encontra aumentado, na projeção lateral, estende-se dorsal e caudalmente. Verifica-se elevação do brônquio principal esquerdo e eventualmente do direito, e ainda compressão do primeiro em caso de DAE grave, principalmente quando em expiração (Ware, 2007a; Poteet, 2008). Pode ainda observar-se elevação dorsal da porção caudal da traqueia e da carina, e ainda aumento caudodorsal da silhueta cardíaca, podendo esse bordo aparecer quase reto (Figura 4) (Poteet, B., 2008).

Na projeção DV (ou VD), o aumento atrial esquerdo pode apresentar-se como uma zona de radiopacidade de tecido mole arredondada, de maior opacidade, situada central e dorsalmente à silhueta cardíaca (Burk & Feeney, 2003; Ware, 2007a; Poteet, 2008; Kwart & Häggström, 2000). É muitas vezes observado o “sinal de *cowboy* de pernas arqueadas” em que os brônquios principais aparecem empurrados lateralmente e a delimitar o AE aumentado (Ware,

2007a; Burk & Feeney, 2003). Le Roux et al., (2012) verificaram a existência de diferenças significativas, entre o ângulo de bifurcação traqueal, nos animais com o AE normodimensionado e naqueles com DAE. No entanto, os ângulos encontravam-se todos entre o valor de referência normal publicado anteriormente (60-90°) tendo-se ainda observado um elevado grau de sobreposição entre DAE ligeira, moderada e grave. Além disso, a sua baixa sensibilidade e a falta de concordância aquando da avaliação subjetiva, tornam esta medição com baixo valor de diagnóstico de DAE, tal como acontece nos humanos. Não se encontrou qualquer relação entre o ângulo de bifurcação da traqueia, o peso corporal, a idade ou o género (Le Roux et al., 2012). Os casos em que a DAE está associada a aumento auricular esquerdo caracterizam-se ainda pelo aumento da silhueta cardíaca na posição 2 e 3 horas (Ware, 2007a; Poteet, 2008; Kvarf & Häggström, 2000).

Figura 4 - Radiografia torácica, decúbito lateral direito, da Princesa, Caniche, 11 anos, com DAE associada a LDCVM (Imagem gentilmente cedida pelo Hospital Escolar da FMV-UTL).



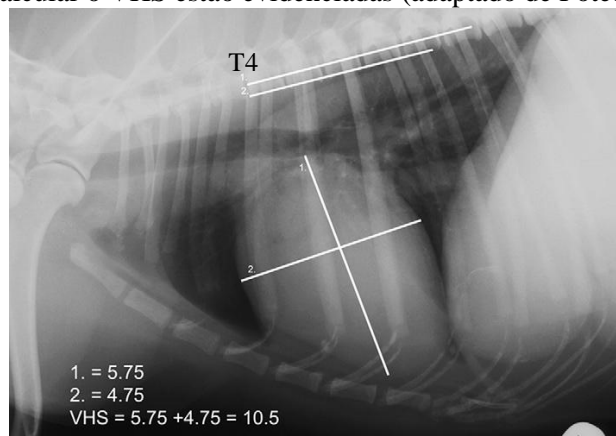
É perceptível o aumento do AE (seta curva) com ligeira elevação da traqueia (seta curva) e compressão do brônquio principal esquerdo (cabeça de seta).

Uma vez que a DAE está frequentemente associada a dilatação de mais câmaras cardíacas, como acontece na LDCVM e na CMD, torna-se necessário compreender o diagnóstico de cardiomegalia. Numa situação normal, na projeção lateral o comprimento cardíaco, medido desde a base até ao ápice, ocupa aproximadamente 70% da altura da cavidade torácica. Por sua vez a largura cardíaca, na projeção DV ou VD, é normalmente 60-65% da largura torácica. Em 1968 foi introduzida a *guideline* que definiu a largura normal do coração entre 2,5 (raças de peito profundo) e 3,5 (raças com peito em forma de barril) espaços intercostais, sendo esta ainda usada atualmente (Poteet, 2008). Como limitações deste método apontam-se a conformação torácica, a fase respiratória, a sobreposição das costelas e a imprecisão dos pontos de medição (Gulanber, Gonenci, Kaya, Aksoy & Biricik, 2005).

Uma vez que existe uma boa correlação entre o comprimento corporal e o tamanho cardíaco, independentemente da conformação torácica, pode usar-se o *Vetretral Heart Score* (VHS)

para verificar a existência e quantificar o grau de cardiomegália em canídeos (Ware, 2006; Poteet, 2008). Este método é objetivo e fácil de usar na prática clínica (Gulander et al., 2005). Segundo este método, o comprimento do eixo longo e do eixo curto do coração, preferencialmente na projeção lateral, é medido e sobreposto ao comprimento das vértebras dorsais ao coração, começando pela quarta vértebra torácica (Figura 5) (Buchanan, 2000; Poteet, 2008). A soma de todas as vértebras correspondentes ao comprimento dos dois eixos cardíacos é denominada o VHS (Buchanan, 2000). Segundo Ware (2006) e Poteet (2008), o VHS entre 8,5 e 10,5 vértebras torácicas (média 9,7) é considerado normal para a maioria das raças, não menosprezando a existência de pequenas variações ráticas e individuais. Num estudo realizado por Buchanan (2000), envolvendo 100 cães, o VHS foi $9,7 \pm 0,5$ (média \pm desvio padrão) e as diferenças verificadas entre as diferentes conformações torácicas, o género e o lado de decúbito lateral não foram consideradas significativas. No entanto, alguns estudos têm mostrado diferenças significativas entre raças, pelo que se aconselha a comparar a radiografia realizada ao paciente com uma feita num animal normal, da mesma raça e tamanho (Gulander et al., 2005). Assume-se ainda que o método VHS usado na determinação da dimensão cardíaca é independente da experiência do avaliador. No entanto o método apresenta variações individuais na seleção dos pontos de referência e ainda na transformação dos eixos cardíacos longo e curto em unidades VHS. A diferença média detetada entre diferentes observadores foi estimada em uma unidade vertebral (Hansson, Häggström, Kvarf & Lord, 2005). No estudo levado a cabo por (Ettinger, Farace, Forney, Frye, & Beardow, 2012) constatou-se que o VHS, para um *cut-off* de 11,5, apresentava sensibilidade e especificidade de 56% e 85% respetivamente, na deteção de sinais clínicos de cardiopatia. Os mesmos autores apontaram ainda uma correlação positiva entre o VHS e grau de cardiopatia. O VHS tem ainda sido correlacionado positivamente com o rácio AE/Ao, e por isso com o grau de DAE (Lombard & Spencer, 1985; Sanchez, Prandi e Domenech, 2010).

Figura 5 - Radiografia torácica de projeção lateral de um Cocker Spaniel clinicamente normal. As dimensões usadas para calcular o VHS estão evidenciadas (adaptado de Poteet, 2008).



Há ainda a referir que, na presença de cardiomegália, o VE aumentado torna o bordo cardíaco caudal convexo conduzindo ainda ao desvio do seu ápice para a esquerda, além de que se torna evidente o aumento do contacto esternal (Kvart & Häggström, 2000).

4.3.2 Radiografia torácica na LDCVM

Uma vez que o exame radiográfico não permite a determinação da etiologia da doença cardíaca, e em estadios iniciais de doença as radiografias torácicas não apresentam alterações, este é considerado um exame de baixa especificidade e sensibilidade no diagnóstico de LDCVM (Ware, 2007a). No entanto, nos estadios mais avançados da doença, e como consequência do agravamento da DAE e o início de ICE, além de cardiomegália com aumento predominante do AE pode ainda ser perceptível congestão venosa e edema pulmonares (Disatian, 2010). Estes traduzem-se pelo padrão vascular, e intersticial e/ou alveolar, respetivamente. O edema pulmonar evidencia-se especialmente na zona perihilar (Disatian, 2010), dorsocaudal e bilateralmente sendo normalmente simétrico (Ware, 2007a). Em alguns casos o edema pulmonar pode sobressair do lado direito e, em casos mais graves, pode estender-se cranialmente (Kvart & Häggström, 2000).

Quando existe RT crónica simultânea a RM podem ainda ser detetados vários graus de aumento cardíaco direito. Outras evidências de insuficiência cardíaca direita (ICD) incluem ainda a distensão da veia cava caudal, fissuras pleurais (derrame pleural), aumento da silhueta hepática e perda de detalhe abdominal (ascite) (Kvart & Häggström, 2000; Ware, 2007a). Segundo Carlsson et al. (2009), na RM compensada com cardiomegália leve a moderada, o ventrículo direito (VD) aparece ligeiramente dilatado. Por sua vez, quando se desenvolve ICC, as câmaras cardíacas direitas aumentam e podem ainda ser comprimidas pelas câmaras cardíacas esquerdas, alterando a sua geometria. Os mesmos autores concluíram ainda que o aumento do contacto esternal não é um sinal útil de dilatação cardíaca direita na RM.

4.4 Eletrocardiograma

O ECG é capaz de fornecer informação acerca da frequência cardíaca (FC), ritmo, condução intracardíaca e, por vezes, sugere ainda a existência de dilatação de câmaras cardíacas específicas, doenças miocárdicas, isquémia, doença pericárdica, desequilíbrios eletrolíticos e ainda intoxicações medicamentosas (Ware, 2007a). Como tal, e de forma a interpretar corretamente o ECG torna-se necessário conhecer os seus parâmetros normais (Tabela 20 em anexo). Deve ainda ter-se em conta a raça em questão, uma vez que o ECG de raças de desporto, corredores e com treino de resistência, como é o exemplo dos Whippets, apresenta

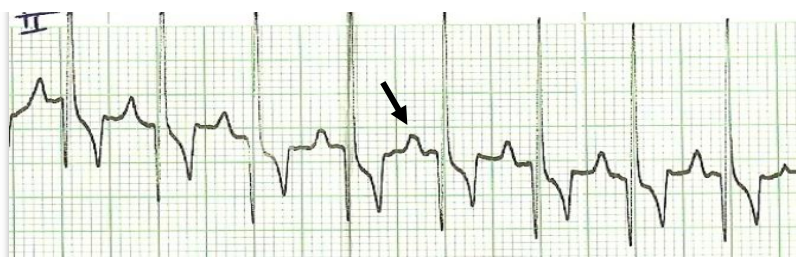
algumas características distintas que podem conduzir a um diagnóstico errôneo de doenças cardíacas. (Bavegems, Duchateau, Ham, Rick, & Sys, 2009).

4.4.1 Eletrocardiograma na DAE

4.4.1.1 Alteração da onda P

Existe o consenso de que a duração da onda P não deve exceder 0,04 segundos na maioria dos canídeos e 0,05 segundos nas raças grandes/ gigantes, na derivação II (Etinger, Le Bobinnec & Côté, 2000; Ware, 2007a; Tilley & Smith, 2008). Uma vez que a despolarização atrial esquerda contribui para a porção média e terminal da onda P (Edhouse, Thakur, & Jihad, 2003), a DAE traduz-se pelo prolongamento da duração e bifurcação desta, chamado de “*P mitrale*”, nas derivações II (Figura 6), III e aVF (Etinger et al., 2000; Martin, 2000, Ware, 2007a; Abbott, 2008). A bifurcação resulta da despolarização atrial assíncrona, em que o AE despolariza ainda mais tarde do que o átrio direito (notar que raças gigantes podem apresentar onda P ligeiramente prolongada) (Martin, 2000). No entanto estas alterações são detetadas em apenas 40% dos pacientes com aumento AE moderado a grave, estando a onda P normal na maioria dos casos de ligeira DAE (Kittelson, 1998). No entanto, uma onda P de duração aumentada também pode sugerir condução intraatrial retardada. A onda T de repolarização atrial (Ta), normalmente impercetível, pode estar evidenciada em casos de dilatação atrial, aparecendo como uma deflexão no sentido oposto da onda P (Ware, 2007a).

Figura 6 – ECG da Ambar, canídeo fêmea com 11 anos de idade, da raça Cavalier King Charles Spaniel, com DAE associada a LDCVM (imagem original e obtida no IVP, na derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV).



Seta – onda *P-mitral*e

Lombard e Spencer (1985), numa investigação levada a cabo com 40 cães com DAE divididos em três grupos consoante o grau da mesma, constataram que apenas 30% dos cães apresentavam uma onda *p-mitral*e no ECG, sendo que quando esta estava presente era um indicador fiável de DAE. Um outro grupo de investigadores estudou 156 cães e verificou que, para a duração média da onda P de 20, 30, 40 e 50 milissegundos, apresentavam sensibilidades de 100, 85, 68 e 40%, e especificidade de 0, 16, 64 e 93% na identificação de DAE, respetivamente. Concluiu-se assim que, a identificação de DAE através da duração da

onda P, apresenta limitações consideráveis (Savarino et al., 2012) sendo considerado um indicador de baixa sensibilidade e moderada especificidade de DAE (Kvart e Häggström, 2000). Desta forma o ECG deve ser visto apenas como um meio de diagnóstico adicional de DAE, ajudando na confirmação de uma suspeita (Martin, 2000).

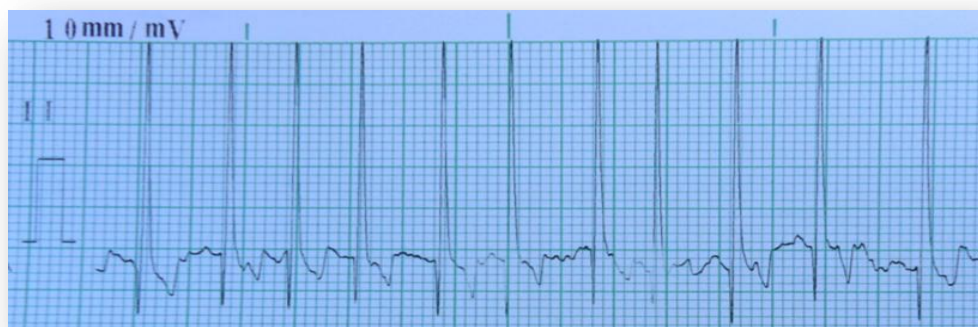
4.4.1.2 Alteração do ritmo cardíaco

No que ao ritmo cardíaco diz respeito, há a referir que em pacientes com doença cardíaca grave, incluindo casos com grande DAE, o reflexo vagal passa a influenciar pouco a FC e o ritmo e, como resultado, a arritmia sinusal respiratória (ASR) deixa de ser notória. Desta forma, considera-se que a presença de ASR é menos provável com o diagnóstico de IC sendo esta por sua vez comum na doença respiratória primária (Abbott, 2008).

Crosara et al. (2010) fizeram um estudo comparando os resultados obtidos no ECG *standard* com os de Holter, em animais com DAE associada a LDCVM. Estes verificaram que, na avaliação Holter, o grupo de animais com sinais clínicos de doença cardíaca apresentava FC mínima e média maior do que aqueles com doença pré clínica (Crosara et al., 2010). Também Rasmussen et al. (2012), no seu estudo com 90 cães portadores de LDCVM, demonstraram a mesma associação sugerindo o aumento da atividade simpática e diminuição da atividade parassimpática como responsáveis por estes resultados. Por sua vez, no ECG *satndard* não se verificou qualquer diferença entre os referidos grupos evidenciando a maior sensibilidade do exame Holter.

Além da diminuição da probabilidade de ASR, quando existe DAE e em casos de doença cardíaca avançada, podem ainda detetar-se alterações de ritmo que incluem, por ordem decrescente de frequência, arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares e distúrbios da condução. Aqui, a fibrilhação atrial (FA) é considerada a disritmia mais comum (Abhayaratna et al., 2006; Patel et al., 2009) refletindo DAE marcada (Figura 7) (Abbott, 2008).

Figura 7 - ECG do Gaspar, canídeo macho, 12 anos de idade, Caniche, com DAE associada a LDCVM (ECG original e obtido na FMV, derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1 cm/1 mV). É de notar a fibrilhação atrial.



Guglielmini et al., (2000) levaram a cabo um estudo com 205 canídeos com DAE, tendo avaliado a presença e frequência de disritmias a ela associadas. Os referidos autores verificaram que 123 dos cães (60%) mantiveram ritmo sinusal, no entanto 82 (40%) mostraram diversas disritmias como se pode observar na Tabela 2. Destas, 30,7% eram arritmias supraventriculares (FA 24,3%, complexos prematuros atriais 5,4% e taquicardia supraventricular 1%), 5,4% apresentaram complexos prematuros ventriculares (CPV) e 3,9% corresponderam a distúrbios da condução (bloqueio atrioventricular de I, II e III grau e ainda bloqueio do ramo esquerdo). A presença dos CPV pode ser explicada pelo facto das doenças associadas a DAE incluírem cardiopatias responsáveis também por dilatação VE e fibrose miocárdica, como ocorre frequentemente na CMD (Guglielmini et al., 2000; Abbott, 2008). Entre os 50 canídeos (24,3%) com FA, 33 (66%) sofriam de CMD e 11 (22%) de LDCVM (os restantes 12% apresentavam PCA, ESA, displasia da mitral e ainda um caso sem doença detetada) (Guglielmini et al., 2000). Além do diâmetro AE, também o peso corporal é significativamente maior ($P < 0,05$) nos animais que exibem FA, sendo esta disritmia mais frequentemente observada em cães de raça grande e por isso, mais associada a DAE associada a CMD do que a LDCVM (Guglielmini et al., 2000).

Tabela 2 – Alterações de ritmo eletrocardiográficas encontradas em 205 cães com DAE. Adaptado de Guglielmini et al. (2000).

Alterações eletrocardiográficas	Número de animais	Percentagem (%)
Ritmo sinusal	117	57,0
Fibrilhação atrial	50	24,3
Complexos prematuros atriais	11	5,4
Complexos prematuros ventriculares	11	5,4
Taquicardia sinusal	5	2,4
Bloqueio atrioventricular grau I e II	3	1,5
Bloqueio atrioventricular grau III	3	1,5
Taquicardia atrial	2	1,0
Bloqueio do ramo esquerdo	2	1,0
Arritmia sinusal	1	0,5

4.4.2 Eletrocardiograma na LDCVM

As alterações eletrocardiográficas de LDCVM não são normalmente específicas (Disatian, 2010) nem sensíveis (Abbott, 2008) estando o traçado eletrocardiográfico normal na maioria dos casos (Ware, 2007a). Além das alterações rítmicas referidas anteriormente, podem surgir alterações no complexo QRS (Disatian, 2010), nas ondas R e T, e ainda no eixo cardíaco (Ware, 2006), no entanto este assunto não será aqui aprofundado.

4.5 Ecocardiografia

A ecocardiografia tem-se tornado no exame complementar de diagnóstico mais importante no que ao diagnóstico de cardiopatias do cão e do gato diz respeito, sendo mesmo considerado o exame *gold standard*. De uma forma não invasiva fornece informação detalhada acerca do coração, devendo também ser interpretado à luz da anamnese, sinais clínicos e de outros exames complementares de diagnóstico (Fuentes, 2008).

4.5.1 Ecocardiografia na DAE

A DAE pode surgir mesmo antes da dilatação VE, e normalmente estas ocorrem antes do aparecimento de sinais clínicos de doença cardíaca. Desta forma, a avaliação do AE torna-se de extrema importância no diagnóstico precoce de DAE (Fuentes, 2008). O tamanho AE pode ser determinado através de dimensões lineares (diâmetro) (Boon, 2006a), ou ainda através do cálculo do perímetro, área ou volume AE (Rishniw & Erb, 2000) apesar do primeiro método ser o mais utilizado.

No entanto, a existência de uma correlação positiva entre as dimensões aórtica e AE, e o peso e área de superfície corporal em cães, conduz ao surgimento de um grande intervalo de valores considerados normais da dimensão AE (Rishniw & Erb, 2000; Boon, 2006a). Assim, e de forma a colmatar esta inconsistência de valores normais, Brown, Harrison e Popp (1974) propuseram a comparação da dimensão aórtica com a dimensão AE, uma técnica mais simples e precisa para o acesso à DAE quando comparada com o uso das dimensões AE ajustadas ao peso corporal e à área de superfície corporal. A criação do rácio átrio esquerdo/raiz aórtica (AE/Ao) baseou-se assim no facto das dimensões da aorta e do AE serem proporcionais entre si (Boon, 2006a), e a aorta ser uma estrutura cardíaca não afetada pelas cardiopatias mais comuns (Brown et al., 1974; Hansson et al., 2002). Uma vez que o rácio AE/Ao não se relaciona com o tamanho corporal pode assim ser usado para determinar a gravidade da DAE (Hansson et al., 2002; Boon, 2006a), sendo bom refletor da gravidade da RM na LDCVM (Le Bobinnec, 2010). De Oliveira Cavalcanti et al. (2010) mostraram ainda, no seu estudo com 36 Boxers saudáveis, que o rácio AE/Ao, quer em modo M quer em modo bidimensional (2D), não se relaciona com o género, apesar do dimensão do AE e da Ao nos dois modos ser maior nos machos do que nas fêmeas.

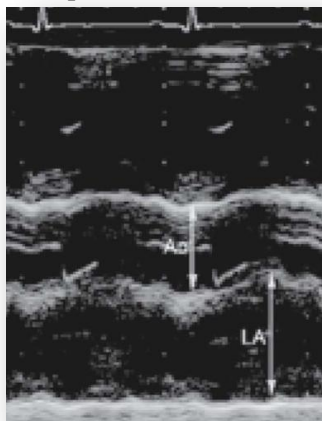
4.5.1.1 Dimensões lineares

4.5.1.1.1 Modo M

Através do modo M, usando o vista paraesternal direita, corte transversal, o diâmetro AE deve ser medido aquando da sua dimensão máxima, ou seja, no final da sístole (Figura 8) (Fuentes,

2008), desde a parede posterior aórtica até ao pericárdio (Boon, 2006a). Por seu turno, o diâmetro aórtico deve ser medido em diástole (Fuentes, 2008), desde a sua parede anterior até à parede posterior (Boon, 2006a; Ware, 2007a). De seguida pode estabelecer-se o rácio AE/Ao, no entanto este nem sempre é um refletor fiel do grau de DAE, no modo M. De facto, em caso de baixo débito cardíaco a aorta pode aparecer menor e consequentemente o rácio AE/Ao pode refletir uma DAE maior do que a real (Boon, 2006a; Ware, 2007a). Sabe-se ainda que o modo M normalmente subestima as dimensões máximas atriais, uma vez que pode erroneamente medir-se o seu apêndice auricular (menor que o AE em caso de RM) ou subvalorizar o diâmetro do corpo atrial (Bonagura e Fuentes, 2000; Fuentes, 2008). Outra situação em que a DAE pode ser mascarada é o caso de pacientes com estenose aórtica e consequente dilatação aórtica pós estenótica (Brown et al., 1974), e ainda nos casos em que o AE aumenta noutros planos que não aquele avaliado no modo M (Boon, 2006a). Apesar das suas lacunas, o modo M continua a ser um indicador útil do diâmetro AE em cães não devendo, no entanto, ser usado isoladamente para determinar a ausência de DAE.

Figura 8 – Medição do diâmetro atrial esquerdo (LA) e da raiz aórtica (Ao) no modo M (Fuentes, 2008).



Vários têm sido os estudos realizados de forma a determinar o rácio AE/Ao considerado normal em cães (Tabela 3). De uma forma geral, e uma vez que o tamanho do AE e da aorta são semelhantes, aceita-se que, no modo M, o rácio AE/Ao deve ser aproximadamente 1,0 (Ware, 2007a; Fuentes, 2008). Segundo Boon (2006a) encontra-se normalmente entre 0,83 e 1,13. Por sua vez, Kittelson (1998) defende que o rácio AE/Ao deve estar entre 0,8 e 1,2 sendo que quando ultrapassa 1,3 é indicativo de DAE. Também Bonagura e Fuentes (2000) apontam para DAE quando o rácio AE/Ao é maior que 1,2 ou 1,3.

4.5.1.1.2 Modo bidimensional (2D)

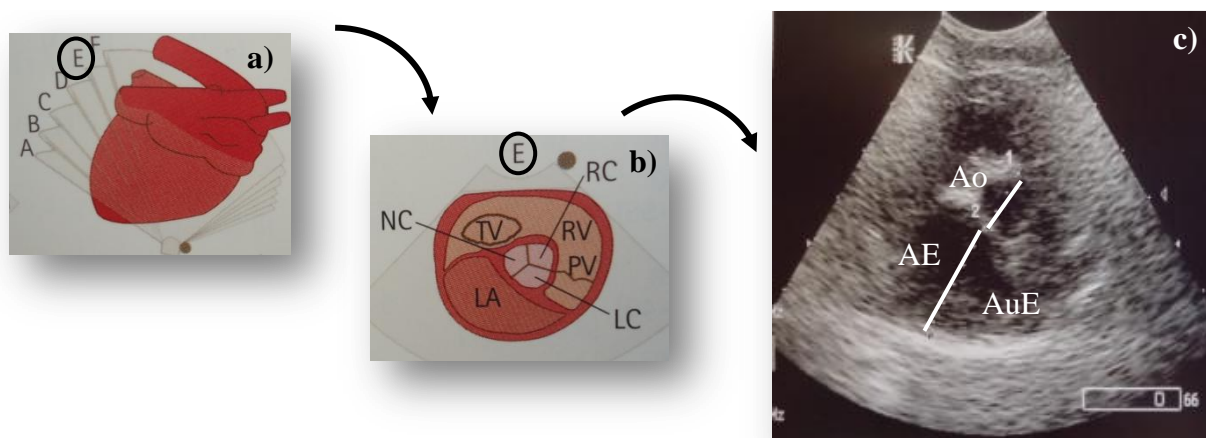
De uma forma geral, o modo 2D apresenta maior sensibilidade na determinação das dimensões do AE, do que o modo M (Hansson et al., 2002; Boon, 2006a; Ware, 2007a),

sendo expectável que o rácio AE/Ao seja menor no modo M do que no modo 2D (de Oliveira Cavalcanti et al., 2010). Prova disso é o estudo de Hansson et al. (2002), com 166 CKCS (110 com RM e 56 saudáveis), onde constataram que os cães com RM apresentavam, na generalidade, o rácio AE/Ao 11% mais elevado no modo 2D do que no modo M. Constatou-se ainda que a diferença observada entre os dois modos, na vista paraesternal direita, corte transversal, apresenta uma relação curvilínea. Ou seja, a diferença entre os dois modos vai-se acentuando até ao rácio médio AE/Ao aproximadamente dois e começa a atenuar-se a partir do rácio 2,5, à medida que a DAE se acentua. Por sua vez, os mesmos investigadores não aferiram qualquer diferença entre os rácios obtidos nos dois modos, em cães saudáveis. Constatou-se ainda, na mesma experiência, uma pequena variação das medições em modo 2D relativamente à fase da respiração e da diástole (3,4 e 3,1% respetivamente) (Hansson et al., 2002). No modo 2D, vários são os planos passíveis de ser usados na determinação do tamanho AE (Boon, 2006a) e, segundo Olsen et al. (2010), o melhor plano para o efeito é a vista paraesternal direita em corte transversal/ transaórtico, com vista da raiz aórtica, do corpo AE e da aurícula esquerda.

Vista paraesternal direita em corte transversal/ transaórtico

De uma forma geral é aceite que o rácio AE/Ao deve ser menor que 1,6, em qualquer raça, quando avaliado em modo 2D, vista paraesternal direita e corte transversal/ transaórtico, sendo o diâmetro AE e aórtico normalmente determinados em diástole (Figura 9) (Häggström, Kvarf & Pedersen, 2005; Ware, 2007a; Fuentes, 2008).

Figura 9 – Medição do diâmetro do átrio esquerdo (AE) e da raiz aórtica (Ao), através do modo 2D e em vista paraesternal direita, corte transaórtico. Método mais utilizado para cálculo do rácio AE/Ao.



a) e b) Representação esquemática da orientação da sonda ecográfica em modo 2D, vista paraesternal direita e corte transaórtico (adaptado de Ware, 2007a); c) Medição do do diâmetro AE e da Ao, Imagem original. AE – átrio esquerdo; Ao – raiz aórtica; AuE – Aurícula esquerda.

Pressupõe-se que este limite é menor em raças específicas uma vez que na raça CKCS, o rácio normal AE/Ao no modo 2D foi reportado entre 0,84 e 1,27, e em raças indeterminadas foi estimado entre 0,86 e 1,59 (Häggström et al. (2005). No entanto outros autores têm proposto diferentes valores de referência (Tabela 3). Segundo Bonagura e Fuentes (2000) o rácio AE/Ao diastólico normal é de 0,88 a 1,12. Por outro lado, Kittelson (1998) afirma que, quando avaliado em modo 2D, o rácio AE/Ao deve encontrar-se entre 1,5 e 1,7 e que, quando este ultrapassa 2,0 geralmente indica IC.

Os problemas referentes a esta técnica incluem a variação do tamanho AE durante a diástole e a dificuldade em evitar a inclusão das veias pulmonares (Fuentes, 2008) e do apêndice auricular (Lang et al., 2005). Embora este método não avalie o tamanho AE máximo é útil para acompanhar a gravidade da RM nos cães de pequeno porte (Bonagura & Fuentes, 2000).

Vista paraesternal direita em corte longitudinal

Ainda no modo 2D, a dimensão AE pode ser acedida através da vista paraesternal direita em corte longitudinal, com vista de quatro câmaras cardíacas. Para tal deve ser desenhada uma linha, no lado atrial da VM, que une o *annulus* mitral. De seguida, o tamanho antero posterior AE é determinado através de uma linha paralela a esta última, que divide o AE sensivelmente em duas metades iguais. Pode ainda aferir-se o tamanho apical basilar AE através de uma linha perpendicular à linha que une o *annulus* e que divida também o AE em duas metades iguais. Da mesma forma, também a vista paraesternal apical esquerda de quatro câmaras pode ser usado na determinação do tamanho AE (Boon, 2006a).

A medição da raiz aórtica pode também ser efetuada a partir da vista paraesternal direita, corte longitudinal, ou ainda pela vista paraesternal esquerda, corte longitudinal com vista da saída ventricular, sendo que a primeira vista maximiza o seu tamanho.

Quando avaliado através da vista paraesternal direita em corte longitudinal, o rácio AE/Ao deve ser menor que 2,5, sendo o diâmetro aórtico avaliado ao nível da sua valva, durante a sístole (Fuentes, 2008). Segundo Bonagura e Fuentes (2000) o rácio AE/Ao encontra-se tipicamente entre 1,6 (cães de raça grande) e 1,8 (cães de raça pequena).

4.5.1.2 Perímetro, área e volume AE

O acesso ao tamanho AE através do seu diâmetro, perímetro e área, assume uma relação constante entre todas as dimensões do AE, o que não é totalmente verdade (Patel et al., 2009). Assim, uma vez que o AE é uma cavidade assimétrica, especialmente em casos de DAE, a medição do seu volume torna-se o indicador mais sensível e preciso do seu tamanho real, ao invés do acesso ao diâmetro e área AE (Pritchett et al., 2003; Lang et al., 2005; Tsang et al.,

2006; Abhayaratna et al., 2006). O volume AE pode ser obtido por ecocardiografia bi ou tridimensional e vários são os métodos descritos para a sua determinação, apesar de não existir um consenso quanto ao melhor método a usar (Patel, 2009). Como se pode facilmente depreender, o volume AE não é constante durante o ciclo cardíaco no entanto, geralmente apenas o tamanho máximo AE (imediatamente antes da abertura da valva mitral) é rotineiramente usado na prática clínica humana (Patel et al., 2009; Abhayaratna et al., 2006). Apesar de refletirem melhor a dimensão AE, o acesso ao perímetro, área e principalmente ao volume AE raramente são realizados na clínica veterinária (Bonagura & Fuentes, 2000).

Tabela 3 – Valores considerados normais do rácio AE/Ao obtido através do modo M e do modo 2D, vista paraesternal direita, corte transaórtico, segundo diferentes autores.

	Modo 2D	Modo M
O’Leary et al. (2003) ¹	1,7 ± 0,2	
Lobo et al. (2008) ²	1,23 ± 0,21	
Bavegems et al. (2007) ³	1,4 ± 0,1	
Hansson et al. (2002) ⁴	1,03 ± 0,09 [0,84-1,27]	1,01±0,13 [0,71-1,41]
de Oliveira Cavalcanti et al. (2010) ⁵	1,17 ± 0,11	1,1 ± 0,11
Bonagura (1983); Lombard (1984)		0,8-1,3
Kayar et al (2006) ⁶		0,9 ± 0,08
Muzzi et al (2006)		0,97 ± 0,09
Boon (2006a)		0,83- 1,13
Ware (2007); Fuentes (2008)	< 1,6	≈ 1
Kittelson (1998)	1,5 – 1,7	0,8 – 1,2
Bonagura e Fuentes (2000)	0,88 - 1,12	< 1,2 – 1,3
Lord et al., 2010; Le Bobinnec (2010)	< 1,7	
Borgarelli et al. (2007)		1,22 ± 0,31 ⁸ 1,27 ± 0,20 ⁹
Häggström et al. (2005)	0,84 – 1,27 ⁴	0,80 – 1,20
	0,86 – 1,59 ⁷	

¹ English Bull Terriers; ² Cães Serra da Estrela; ³ Whippets; ⁴ CKCS; ⁵ Boxers; ⁶ Pastor alemão; ⁷Raça indeterminada; ⁸Raças pequenas; ⁹Raças grandes; Valores apresentados como média ± desvio padrão [mínimo-máximo] ou apenas como média ± desvio padrão, valor ou intervalo médio.

4.5.2 Ecocardiografia na LDCVM

4.5.2.1 Rácio AE/Ao

De uma forma geral, a LDCVM em estadios iniciais não apresenta sinais ecocardiográficos de DAE, no entanto à medida que a doença progride o tamanho AE vai refletindo a gravidade da RM e, em caso de ICC, o rácio AE/Ao normalmente ultrapassa 2 (Olsen, Häggström e Petersen, 2010). Uma exceção a este pressuposto acontece em caso de rotura de cordas tendíneas. Neste caso desenvolve-se grave RM aguda e edema pulmonar com pequena DAE (Kittelson, 1998). Lord et al. (2010), no estudo levado a cabo com 24 CKCS com RM,

constatarem ainda que o AE (e também do VE) aumenta de tamanho lentamente até sensivelmente um ano antes do início da ICC, data a partir da qual aumenta rapidamente de tamanho. Alguns autores constatarem uma correlação forte entre o rácio AE/Ao, tanto em modo M como em modo 2D, e a classe de IC segundo os critérios modificados da *New York Heart Association* (NYHA) (Tabela 4) (Chetboul, Pouchelon, Bureau-Amaglio & Tessier, 1999; Häggström, Hamlin, Hansson & Kvart, 1996). Le Bobinnec (2010) descreve ainda uma adaptação aos métodos descritos anteriormente para acesso ao rácio AE/Ao e ainda a sua relação com as classes de IC segundo os critérios da ISACHC (Tabela 4). Segundo esta nova proposta, as dimensões AE e aórtica são também obtidas através da vista paraesternal direita, e a aorta medida segundo os mesmos critérios, no entanto propõe-se o acesso do AE através de um corte mais cranial, supra aórtica (em vez do corte transaórtico). Este novo método mostrou ser mais preciso do que os anteriores (Le Bobinnec, 2010).

Uma vez que o rácio AE/Ao e o rácio LVd/Ao (diâmetro VE em diástole/ diâmetro aórtico) falham na discriminação entre pacientes com LDCVM sintomáticos e assintomáticos (classes Ia e Ib das classes II e IIIa), Le Bobinnec (2010) propôs a adição destes dois rácios dando origem ao rácio entre a dimensão das câmaras cardíacas esquerdas e da aorta (Rácio CE/Ao). Estudaram-se assim 397 cães com LDCVM e os resultados parecem promissores (Tabela 4). Concluiu-se que pacientes com LDCVM assintomática e rácio CE/Ao $\geq 4,55$ devem iniciar imediatamente tratamento.

Tabela 4 – Correspondência entre as classes de IC (NYHA e ISACHC) e o rácio AE/Ao, FS, rácio LVd/Ao e rácio CE/Ao na LDCVM verificados em modo M e/ou modo 2D (adaptado de Chetboul et al., 1999; Häggström et al., 1996; Häggström et al., 2000; Le Bobinnec, 2010)

		Classe de IC (NYHA)			
		I	II	III	IV
Chetboul et al. (1999) Modo M		1-1,5	1,4-1,8	1,8-2	2-2,5
Häggström et al. (1996) Modo 2D		1,05 \pm 0,08 [0,97-1,13]	1,5 \pm 0,23 [1,27-1,73]	2,2 \pm 0,28 [1,92-2,48]	2,5 \pm 0,45 [2,05-2,95]
Häggström et al. (2000) Modo 2D*	Rácio AE/Ao	1,1 \pm 0,1	1,4 \pm 0,2	2,2 \pm 0,3	2,5 \pm 0,4
	FS (%)	34,5 \pm 4,4	38,2 \pm 5,0	43,8 \pm 6,7	35,3 \pm 12,3
		Classe de IC (ISACHC)			
		Ia (n=67)	Ib (n=327)	II (n=24)	IIIa (n=136)
Le Bobinnec (2010) Modo 2D otimizado	Rácio AE/Ao	1,54 (1,17-1,88)	2,04 (1,42-3,46)	2,34 (1,94-3,46)	2,62 (1,69-3,71)
	Rácio LVd/Ao	1,58	1,97	2,26	2,43
	Rácio CE/Ao	3,12	4,01	4,59	5,04

*N=76 Cavalier King Charles Spaniel; Rácio AE/Ao – rácio entre o átrio esquerdo e a aorta; rácio LVd/Ao – rácio entre o diâmetro ventricular esquerdo em diástole e a aorta; Rácio CE/Ao - rácio entre a dimensão das câmaras cardíacas esquerdas e a aorta.

4.5.2.2 Estrutura e função valvar

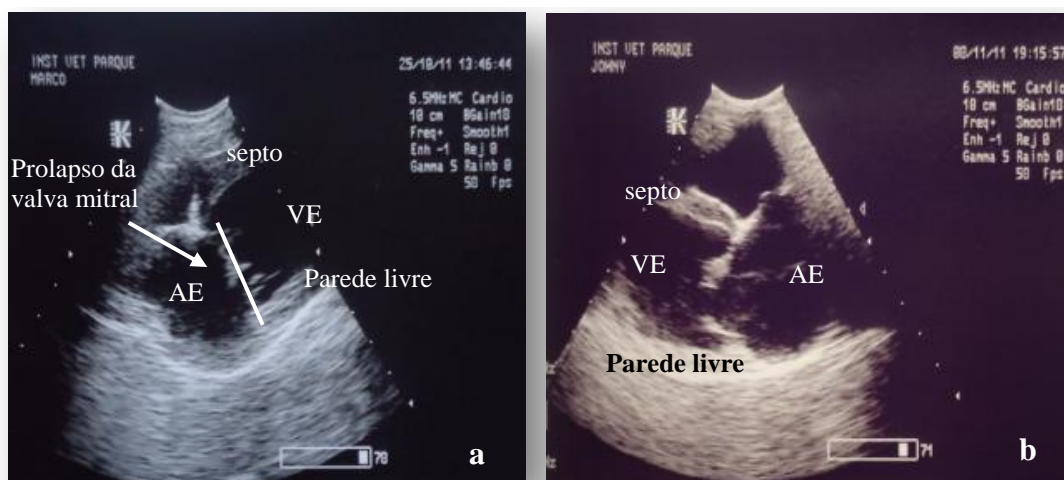
De facto, o rácio AE/Ao, o melhor indicador de DAE (Takemura et al., 2009), tem sido correlacionado positivamente com parâmetros referentes à estrutura e função valvar. Além da idade, o grau de RM e a intensidade do sopro cardíaco foram correlacionados positivamente com o rácio AE/Ao, sendo assim considerados bons indicadores da gravidade de DAE e LDCVM. Ainda no mesmo estudo, todos os cães com sopro sistólico apical esquerdo de grau $> 4/6$ apresentavam DAE, assim como todos aqueles com velocidade de RM $> 550 \text{ mm}^2$ (Chetboul et al., 2004). Num outro estudo, detetou-se ainda uma correlação positiva entre o grau de RM, e o espessamento e prolapso da VM (Pedersen, 2000), pelo que se pode extrapolar que estes parâmetros estejam também correlacionados positivamente com o rácio AE/Ao.

Desta forma, torna-se importante abordar aqui a avaliação ecocardiográfica da estrutura e função valvar. A partir do modo 2D é possível observar o espessamento e deformação da VM (Figura 10), e eventualmente das cordas tendíneas (Kvart & Häggström, 2000). O folheto anterior ou septal da VM é o mais suscetível à degenerescência pelo que o seu espessamento e irregularidade são normalmente mais evidentes (Kvart & Häggström, 2000; Disatian, 2010). Também o movimento da VM pode aparecer alterado, sendo comum o prolapso (Figura 10) de um ou ambos os folhetos para o AE, na sequência de rotura de cordas tendíneas (Ware, 2007a; Fuentes, 2008). A ecogenicidade dos folhetos afetados é geralmente uniforme e o espessamento nodular difuso. Além da VM também a VT, e mais raramente a valva aórtica, podem surgir alteradas e por vezes com prolapso, apesar das suas alterações não serem, normalmente tão marcadas quanto as da VM (Abbott, 2008). Não é comum, mesmo em casos graves de LDCVM, confirmar a presença de RM através da observação do fecho incompleto dos folhetos da VM (Kvart & Häggström, 2000).

Na LDCVM é comum a deteção de RM através do modo Doppler cor e/ou modo espectral. Vários têm sido os métodos propostos para a determinação da sua gravidade, no entanto nenhum deles tem sido considerado capaz de proporcionar uma quantificação real e exata (Olsen et al., 2010). Segundo Pedersen (2000), o diâmetro VE no final da diástole, assim como a dimensão AE são indicadores fiáveis do grau de RM sendo que vários autores consideram ainda que a avaliação do grau de DAE seja o seu melhor indicador (Zoghbi, 2003; Olsen et al., 2010). Os cães com LDCVM que mantenham a contratilidade preservada apresentam um fluxo de RM aproximadamente de 5 (De Francesco Terri, 2008) a 6 m/seg. (Olsen et al., 2010). Por outro lado, a velocidade da RT costuma ser aproximadamente $< 2,5$ m/seg. (De Francesco Terri, 2008). Do ponto de vista clínico, a gravidade da RM pode ser avaliada em ligeira, moderada e grave através da observação da dimensão, extensão e

configuração do fluxo regurgitante em modo Doppler cor. Em caso de diminuição do débito cardíaco, em consequência de grave RM e insuficiência sistólica, pode detetar-se ainda uma diminuição da velocidade do fluxo aórtico (Abbott, 2008).

Figura 10 – Imagens ecocardiográficas em modo 2D, de dois cães com LDCVM, evidenciando o espessamento e incapacidade de encerramento dos folhetos valvares mitrais. Imagens originais.



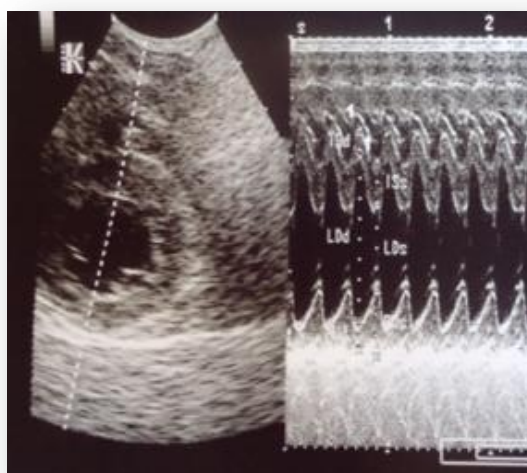
Imagens obtidas em vista paraesternal direita, corte longitudinal de quatro câmaras cardíacas. a) valva mitral em sístole sendo notável a sua incapacidade de encerramento (PVM) com os folhetos valvares acima do *hinge point* (limite até ao qual se é normal o posicionamento dos folhetos valvares). b) valva mitral em diástole, os folhetos não se encontram no ponto de coaptação. Em ambas as imagens é perceptível o grande espessamento dos folhetos valvares, com predominância do folheto septal.

4.5.2.3 Função miocárdica

A apreciação da função VE, funções sistólica e diastólica, da qual depende a DAE, deve ser tida em conta na avaliação cardíaca ecocardiográfica da DAE, de forma a ajudar na determinação da sua causa subjacente. Vários são os parâmetros que podem ser usados na avaliação da função sistólica e entre eles, os que importa aqui referir, pela sua maior acessibilidade, são: a fração de encurtamento ventricular esquerda (FS) (diferença entre o diâmetro diastólico final e o diâmetro sistólico final VE, dividida pelo diâmetro diastólico final VE e multiplicada por cem); a separação do septo ao ponto E (SSPE) (distância entre o septo e o folheto septal no ponto de abertura máxima da VM) e a fração de ejeção ventricular esquerda (FE) (diferença entre o volume diastólico VE e o volume sistólico VE dividida pelo primeiro e multiplicado por cem) (valores de referência na Tabela 21 em anexo) (Abbott, 2008). Por outro lado, não existe nenhuma medida ecocardiográfica que *per si* forneça diretamente uma avaliação da insuficiência diastólica, no entanto a ecocardiografia Doppler tem-se tornado na sua técnica de escolha (Fuentes, 2008), através da avaliação do fluxo transmitral (Boon, 2006a).

Nos casos de LDCVM e com RM, a avaliação da função miocárdica torna-se difícil devido à hipercinésia que caracteriza esta cardiopatia (Häggström et al., 2004; Boon, 2006b; Ware, 2006; Borgarelli et al., 2007). Assim a FS e FE surgem quase sempre normais ou elevadas (Kvart & Häggström, 2000; Häggström et al., 2004) e a SSPE não aumentada (Ware, 2006). De facto, em qualquer grau de LDCVM com RM grave, desde que a função miocárdica esteja preservada, a FS será maior que 45% (De Francesco Terri, 2008) ou 50% (Boon, 2006b). Por sua vez, os cães com LDCVM e insuficiência sistólica leve a moderada terão FS normal, de 33 a 45% (Boon, 2006b), e aqueles com FS abaixo do intervalo normal têm insuficiência sistólica grave (Boon, 2006b; Abbott, 2008). Os cães de raça grande com LDCVM normalmente têm a função sistólica VE diminuída com menor FS (De Francesco Terri, 2008). O correto alinhamento do feixe no modo 2D, de forma a efetuar corretamente as medições ventriculares referidas, em modo M, é determinante na obtenção de resultados fidedignos (Figura 11).

Figura 11 – Imagem ecocardiográfica em modo 2D e modo M, em vista paraesternal direita em corte transventricular, exemplificativa do alinhamento correto do feixe na imagem 2D de forma a fazer as medições ventriculares no modo M. Imagem original.



4.6 Biomarcadores cardíacos

De uma forma tradicional o diagnóstico de doença cardíaca e a avaliação da função cardíaca têm sido alcançados através do exame físico e anamnese e ainda pelo recurso à radiografia, eletrocardiografia e ecocardiografia. No entanto os dados do exame físico e anamnese não são patognomónicos de IC e as radiografias podem ser difíceis de interpretar. Além disso estes exames complementares de diagnóstico são relativamente dispendiosos e exigem, na sua maioria, tempo, equipamento e pessoal especializado, além da colaboração do paciente, condições que podem não ser acessíveis a todos os pacientes. Desta forma é patente a necessidade de um exame de diagnóstico mais pragmático, sujeito a menores erros de

interpretação, que exija menor especialização e implique menor risco para o paciente. Assim, em 1950 iniciou-se a pesquisa dos biomarcadores cardíacos (Solter, 2007) e, nos últimos 10 anos tem-se apostado no seu recurso tanto para diagnóstico, como para monitorização da doença cardíaca humana, e mais recentemente em cães e gatos. (Reynolds & Oyama, 2008).

Antes de mais importa aqui definir o termo biomarcador. De acordo com o National Institutes of Health “um biomarcador é um parâmetro objetivamente medido e avaliado como um indicador de um processo biológico normal, de processos patológicos, ou da resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica” (Ettinger & Prosek, 2010, p.1187, tradução livre). Para que um biomarcador seja clinicamente útil deve ser libertado proporcionalmente à evolução de determinada doença e fornecer informação acerca da presença, gravidade e prognóstico da mesma (Reynolds & Oyama, 2008). Um biomarcador ideal é aquele que fornece informação clínica ainda desconhecida, pouco sujeito a erros procedimentais e interpretativos, com baixo risco para o paciente (Boswood, 2007), que é estável, fácil e rápido de avaliar, além de economicamente acessível (Reynolds & Oyama, 2008), com elevada sensibilidade (85%) e especificidade (80-85%) (De Francesco Terri, 2008; Oyama, 2009a), e larga janela diagnóstica (Yonezawa, da Silveira, Machado, & Kohayagawa, 2010).

São vários os biomarcadores cardíacos descobertos até então, conhecendo-se já mais de 40 (Ettinger & Prosek, 2010), no entanto nenhum deles preenche todos os requisitos ideais mencionados (Yonezawa et al., 2009). Em MV estes podem dividir-se em biomarcadores de lesão e biomarcadores de função, além dos biomarcadores de inflamação, sendo os mais importantes as troponinas cardíacas e o péptido natriurético tipo-B (BNP) (Tabela 5) (De Francesco Terri, 2008).

Tabela 5 – Biomarcadores de lesão, de função e de inflamação cardíaca. Adaptado de De Francesco Terri (2008), Yonezawa et al. (2010) e Ettinger & Prosek (2010).

Biomarcadores de lesão cardíaca	Biomarcadores de função cardíaca	Biomarcadores de inflamação cardíaca*
Troponina cardíaca I e T (cTnI/T) [‡] Creatinoquinase (CK-MB) ¹ Mioglobina BNP e NT-proBNP Lactato desidrogenase (LDH) ¹⁺ Aspartato desidrogenase (AST) ¹⁺ Proteína de ligação de ácidos gordos (hFABP) [#] Albumina modificada pela isquémia (AMI) [#]	Péptido natriurético atrial (ANP) Péptido natriurético tipo-B (BNP) [‡] Endotelinas Fator de necrose tumoral (FNT) ¹	Proteína C reativa ¹⁺

*Yonezawa et al. (2010); ¹Baixa especificidade e sensibilidade; ¹⁺Baixa especificidade. [#]Novos indicadores de lesão miocárdica; [‡]Mais importantes.

Os péptidos natriuréticos (PN) são um grupo de hormonas que apresentam como principal função a regulação da homeostase sendo que, nos cães há a apontar o péptido natriurético atrial (PNA), o péptido natriurético tipo-B (BNP) e ainda o péptido natriurético tipo-C (CNP) (Oyama, 2009b; van Kimmenade & Januzzi, 2009). O BNP, particularmente a sua porção inativa (NT-proBNP), é o PN mais estável, com maior tempo de semi-vida e maior valor diagnóstico e prognóstico no cão, sendo assim alvo de maiores pesquisas e objeto de estudo deste trabalho (Solter, 2007; Boswood, 2007; van Kimmenade & Januzzi, 2009).

4.6.1 NT-proBNP

Em humanos, cães e gatos, o BNP é produzido, em situações normais, principalmente pelos átrios cardíacos (Ettinger & Prosek, 2010). Em caso de doença cardíaca passa a ser produzido principalmente pelo miocárdio ventricular (De Francesco Terri, 2008), mas também atrial, sendo a sua síntese controlada ao nível da transcrição. Este biomarcador é libertado de forma aguda na insuficiência ventricular, em resposta à sobrecarga de volume e de pressão (Reynolds & Oyama, 2008; Boswood et al., 2008; Ettinger, Farace, Forney, Frye, & Beardow, 2012). A produção atrial de BNP ocorre, aproximadamente, após 60 minutos de estiramento, enquanto a produção ventricular precisa de um estímulo maior, de algumas horas, não havendo armazenamento celular em qualquer dos locais (Ettinger & Prosek, 2010). A produção de NT-proBNP aumenta primariamente em resposta à sobrecarga de pressão, sobrecarga de volume e hipertrofia. No entanto este biomarcador também pode ser libertado como resultado da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) e do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), à endotelina 1, a isquémia/ hipóxia e inflamação (Oyama, 2009b; Oyama & Singletary, 2010), sendo proporcional à remodelação ventricular e ativação neuro-hormonal (Schober et al., 2011).

Inicialmente, o BNP é produzido como pré pró hormona (preproBNP) sendo posteriormente clivado, primeiro em pró hormona (proBNP) e depois, através de endopeptidases séricas, num fragmento ativo terminal C (C-BNP) e num fragmento inativo terminal N (NT-proBNP) (Oyama & Singletary, 2010). Numa primeira fase o fragmento ativo liga-se a recetores A (NPR-A) localizados nos rins, coração, musculatura lisa vascular, cérebro e glândulas adrenais. Desta ligação resulta a estimulação da diurese e natriurese, aumento o fluxo sanguíneo renal e vasodilatação. A diurese e natriurese são alcançadas diretamente por ação tubular, inibição da reabsorção de sódio e água, da produção de renina na mácula densa renal, de angiotensina e ainda de aldosterona na zona glomerulosa da adrenal. O C-BNP induz ainda broncodilatação e inibe a proliferação celular do músculo liso (Ettinger & Prosek, 2010), apresenta efeitos antihipertróficos, antifibróticos (Oyama & Singletary, 2010),

antimitogénicos e lusitrópicos funcionando como um mecanismo de proteção cardiovascular (Reynolds & Oyama, 2008; van Kimmenade & Januzzi, 2009). Por fim, o C-BNP pode ainda inibir o SNS e SRAA (van Kimmenade & Januzzi, 2009; Ettinger & Prosek, 2010). Os mesmos recetores regulam também a vasodilatação de arteríolas, diminuindo a resistência vascular sistémica e pulmonar (Yonezawa et al., 2010). Assim, na sequência da doença cardíaca, o sistema natriurético surge como resposta à estimulação crónica do SRAA, na tentativa de contrabalançar os seus efeitos. (Reynolds & Oyama, 2008; Oyama, 2009b). No entanto, a eficácia do sistema natriurético vai diminuindo e acaba mesmo por ser ultrapassada nos últimos estadios de doença cardíaca, sendo incapaz de manter a euvolemia, pelo que o balanço entre estes dois sistemas acaba por pender para o desenvolvimento da ICC (Oyama & Singletary, 2010).

Posteriormente a porção ativa do BNP liga-se a recetores C (NPR-C) localizados em áreas de maior fluxo sanguíneo (rins, glândulas adrenais, pulmões, coração e cérebro) e é degradada (Oyama, 2009b). O C-BNP é assim eliminado da circulação de forma ativa através dos recetores C e endopeptidases, e de forma passiva pela filtração glomerular (van Kimmenade & Januzzi, 2009). Por sua vez a eliminação do NT-proBNP está dependente apenas da excreção renal, sendo por isso mais lenta (Ettinger et al., 2012). Desta forma, os fragmentos ativos têm tempo de semi-vida muito curto tornando a sua mensuração problemática. Por outro lado, o NT-proBNP apresenta tempo de semi-vida mais longo, maior concentração em circulação e é mais estável para colheita, manuseamento e congelamento de amostras (Reynolds & Oyama, 2008; De Francesco Terri, 2008; Raffan et al., 2009; Oyama, 2009a). Em humanos o tempo de semi-vida plasmática do C-BNP é 12,1 minutos e do BNP 22 minutos, sendo que no cão são apenas 1,57 minutos e 90 segundos respetivamente. Relativamente ao NT-proBNP, este disfruta de um tempo de semi-vida plasmática de 120 minutos em humanos, no entanto, em cães ainda não se conhece o seu valor sabendo-se apenas que em ovelhas este é 15 vezes maior do que o tempo de semi-vida plasmático do BNP (Ettinger et al., 2012). Assim, e uma vez que o NT-proBNP e o C-BNP são formados na mesma proporção em cães (1:1), o primeiro pode ser usado como refletor da quantidade do fragmento ativo na doença cardíaca (Reynolds & Oyama, 2008). Ao contrário do ANP, o BNP apresenta uma maior variabilidade do seu comprimento e estrutura entre espécies, apresentando por isso especificidade de espécie. O preproBNP canino partilha apenas cerca de 45% de homologia com a correspondente humana sendo assim necessários testes específicos para o cão e o gato (Boswood et al., 2008; Ettinger & Prosek, 2010).

4.6.1.1 Utilidade clínica

Em medicina humana, a principal indicação para a medição do BNP e do NT-proBNP é a exclusão ou a confirmação do diagnóstico de ICC. Este é especialmente importante nos pacientes com sinais respiratórios ambíguos, diminuindo de interesse à medida que aumenta a suspeita clínica de IC, baseada nos métodos convencionais. Além disso é também recomendado para identificação de insuficiência VE assintomática (oculta), determinação do risco de morbidade e mortalidade e ainda para guiar o tratamento (Tabela 6) (Oyama & Singletary, 2010).

Em MV, as principais utilidades apontadas da análise do NT-proBNP têm sido: diagnóstico de doença cardíaca/ ICC e seu estadiamento, detecção de doença assintomática (oculta); distinção entre as causas dos sinais respiratórios (doença cardíaca *versus* doença respiratória); indicador terapêutico e ainda estabelecimento de um prognóstico e detecção do risco de complicações, morbidade e mortalidade. Estes podem ainda ajudar a esclarecer a situação do animal quando outros exames de diagnóstico são inconclusivos (Oyama, 2009a). Além de um marcador da gravidade de doença cardíaca, o NT-proBNP pode ser usado como agente terapêutico tendo já sido verificado, em humanos, que a sua administração conduziu a melhorias tanto hemodinâmicas como sintomáticas da ICC (Oyama, 2009a).

Tabela 6 – Potenciais indicações para o teste BNP e NT-proBNP em humanos e em cães. Adaptado de Oyama & Singletary (2010).

Indicação		Evidência em humanos	Evidência em cães
Diagnóstico de IC	Pacientes com sinais clínicos ambíguos	Forte	Moderadamente forte
	Pacientes com sinais clínicos suspeitos de IC	Moderadamente forte	Moderadamente forte
	Pacientes com sinais clínicos óbvios de IC	Sem utilidade	Sem utilidade
Detecção de insuficiência VE oculta	População de alto risco	Moderada	Moderada
	Rastreo da população em geral	Sem utilidade	Provavelmente sem utilidade
Estratificação do risco e prognóstico		Forte	Moderadamente forte
Indicador terapêutico		Desconhecido	Poucos dados disponíveis

IC – Insuficiência cardíaca; VE – ventricular esquerda;

4.6.1.1.1 Diagnóstico e estadiamento da doença cardíaca

Atualmente, em medicina humana, a medição das concentrações plasmáticas do NT-proBNP já faz parte do diagnóstico de doença cardiovascular sendo este exame mais sensível e específico que a radiografia torácica, ou o ECG, na previsão de ICC (Ettinger et al., 2012). De

facto, é mesmo um dos primeiros passos na avaliação de pacientes humanos suspeitos de ter IC, a par do exame físico, da radiografia torácica e do ECG (Oyama et al., 2008). Também em cães, o BNP tem-se mostrado elevado nos casos de ICC correlacionando-se positivamente com a gravidade da IC (De Francesco Terri, 2008; Oyama et al., 2008; Oyama, 2009a). No entanto é de realçar que a interpretação dos resultados deve ser feita sempre a par dos outros exames complementares de diagnóstico (Yonezawa et al., 2010).

De facto, os laboratórios IDEXX, no Reino Unido, já desenvolveram testes específicos caninos e felinos em forma de kit comercial para avaliação do NT-proBNP, baseados na técnica ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), sendo já vendidos nos Estados Unidos. No entanto este ainda não se tornou num exame *standard* provavelmente devido a problemas com a estabilidade, a incerteza dos intervalos de referência, a variações extra cardíacas e à falta de estudos extensos e bem controlados (Ettinger et al., 2012). Em Portugal, o recurso a esta análise ainda é muito limitado apesar de existirem já vários laboratórios, incluindo o DNAtch e laboratórios IDEXX, onde se pode avaliar a concentração plasmática de NT-proBNP, através da técnica ELISA. No entanto esta continua a ser uma análise relativamente dispendiosa e pouco requisitada, não estando ainda disponíveis testes rápidos para uso em situações de urgência.

Devido à falta de padronização do manuseamento das amostras, vários têm sido os cut-offs, e respetivos valores preditivos positivo e negativo, sensibilidade e especificidade, propostos para a determinação de doença cardíaca e ICC, tal como se pode constatar na Tabela 7. No entanto, ainda não existe um intervalo de valores de referência universal para a concentração plasmática ou sérica do NT-proBNP.

Tabela 7 – Cut-offs da concentração plasmática de NT-proBNP usados para discriminar animais normais daqueles com doença cardíaca, identificados por diferentes autores, e respetivos valores preditivo positivo e negativo, sensibilidade e especificidade.

Autores	Cut-off	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo	Sensibilidade	Especificidade
Boswood et al. (2008)	210 pmol/L	94%	77%	85%	90%
Oyama et al. (2008)*	445 pmol/L	97%	61%	83%	90%
Ettinger et al. (2012)	874 pmol/L	_____	_____	70%	83%

*Estudo realizado com 119 cães com LDCVM, 18 cães com CMD e 40 cães saudáveis (controlo).

Segundo Oyama (2008b) os testes de NT-proBNP² sugerem que cães com [NT-proBNP] <500 pmol/L provavelmente não sofrem de doença cardíaca, entre 500 e 1100 pmol/L recomenda-se o recurso a outros meios de diagnóstico, entre 1100 e 1725 pmol/L existe uma grande probabilidade de doença cardíaca significativa e aqueles >1725 pmol/L têm grande probabilidade de apresentar ICC. Mais recentemente, os laboratórios IDEXX publicaram outra sugestão para o diagnóstico de ICC, onde a concentração plasmática de NT-proBNP <800 pmol/L indica uma baixa probabilidade de doença cardíaca (Ettinger & Prosek, 2010) (Tabela 8). Ettinger et al. (2012) defende ainda que quando a concentração plasmática de NT-proBNP é <900 pmol/L a IC é improvável, recomendando-se mais exames complementares de diagnóstico quando o seu valor é >900 pmol/L e os sinais clínicos sugestivos de doença cardíaca. No entanto, é importante realçar que estudos futuros envolvendo um maior número de pacientes e com técnicas de manejo padronizadas poderão alterar estes valores (Ettinger & Prosek, 2010).

Tabela 8 – Níveis de cut-offs sugeridos para a concentração sérica ou plasmática do NT-proBNP na deteção de doença cardíaca e ICC.

Oyama (2008b)		Ettinger e Prosek (2010)	
[NT-proBNP]	Probabilidade de doença	[NT-proBNP]	Probabilidade de doença
<500 pmol/L	Baixa probabilidade de doença cardíaca	<800 pmol/L	Baixa probabilidade de doença cardíaca
500 e 1100 pmol/L	Doença cardíaca improvável	800-1800 pmol/L	Elevada probabilidade de doença cardíaca
1100 e 1725 pmol/L	Doença cardíaca provável	>1800 pmol/L	Doença cardíaca presente
>1725 pmol/L	ICC muito provável	>2700 pmol/L	ICC

ICC - Insuficiência cardíaca congestiva

Recentemente, com o objetivo de avaliar as concentrações plasmáticas de NT-proBNP em cães com doença cardíaca e naqueles sem doença, Ettinger et al. (2012) levaram a cabo um estudo envolvendo 1134 cães (974 com doença cardíaca, 37 com doença não cardíaca e 123 saudáveis). Os referidos autores verificaram uma correlação positiva entre a gravidade da doença cardíaca e a concentração plasmática do NT-proBNP até ao estadio 3a da CAH (Classificação da doença cardíaca na Tabela 26 em anexo). Os seus valores foram significativamente ($p < 0,05$) maiores no estadio 1 comparativamente ao estadio 0, tal como no estadio 2a proporcionalmente aos estadios 1 e 0, e nos estadios $\geq 2b$ relativamente aos estadios anteriores. Por sua vez, os estadios $\geq 2b$ não apresentaram diferenças significativas entre si. Os mesmos autores revelaram ainda que a concentração plasmática média do NT-proBNP em

² CardiopetTM proBNP test, IDEXX Laboratories, Inc., Westbrook, ME, USA

cães com ICD era menor do que em cães com insuficiência cardíaca esquerda (ICE), e significativamente menor do que em cães com IC biventricular. Outra constatação interessante foi o facto do derrame pericárdico conduzir à diminuição plasmática deste biomarcador. De facto a [NT-proBNP] em cães na classe 4b sem derrame pericárdico (1502 pmol/L) foi o triplo dos cães com derrame pericárdico e na mesma classe (478 pmol/L).

4.6.1.1.2 Diagnóstico e prognóstico de LDCVM

Diagnóstico de LDCVM

O NT-proBNP tem-se mostrado como o biomarcador cardíaco com maior utilidade no acesso à gravidade da IC em cães com LDCVM, classificada de acordo com a ISACHC (Piantedosi et al., 2009). De facto, vários foram já os estudos que comprovaram que a concentração plasmática do NT-proBNP e BNP aumenta em proporção à gravidade da IC (ISACHC) em cães com LDCVM, tal como se pode observar na tabela 9. (Oyama et al., 2008; Piantedosi et al., 2009; Serres et al., 2009; Takemura et al., 2009; Chetboul et al., 2009; Tarnow et al., 2009). No entanto existem algumas incongruências entre os resultados obtidos nos diferentes estudos. Alguns demonstraram que a concentração plasmática de NT-proBNP é significativamente diferente entre as diferentes classes de IC, estando significativamente aumentada em cães inseridos na classe Ia de IC (ISACHC) comparativamente aos animais saudáveis, e na classe Ib comparativamente à classe Ia (ISACHC) (Chetboul et al., 2009). Por outro lado, Takemura et al. (2009) aferiram, num estudo envolvendo 72 cães com LDCVM e 36 cães saudáveis, que os cães inseridos na classe Ia (ISACHC) não podem ser detetados através de medição da concentração plasmática do NT-proBNP uma vez que esta não difere de forma significativa do grupo de controlo. Concluíram ainda que na deteção de cães inseridos nas classes de IC II e IIIa (ISACHC), um cut-off de 713,5 pmol/L apresentava sensibilidade e especificidade de 0,913 e 0,857 respetivamente. Oyama et al. (2008) e Tarnow et al. (2009) defendem também que os cães com LDCVM em estádios iniciais apresentam apenas pequenas elevações de NT-proBNP no entanto, à medida que a doença progride, o BNP tende a aumentar, tornando-se significativamente elevado antes do início de ICC. A concentração plasmática de NT-proBNP é assim útil na distinção de cães sem doença cardíaca daqueles com doença cardíaca, e ainda de cães com ICC daqueles que têm apenas doença cardíaca, sem ICC (Oyama et al., 2008).

Tabela 9 - Concentração plasmática do NT-proBNP e BNP (pmol/L) em cães saudáveis e em animais com LDCVM, consoante a sua classe de IC (ISACHC).

Autores	Animais saudáveis	Classe Ia	Classe Ib	Classe II	Classe IIIa	Classe IIIb
Takemura et al. (2009) ¹	163,9±114,7* (n=36)	302.8±257.1* (n=21)	634.2±642.5* (n=23)	1,277±756,2* (n=18)	1,908±538,8* (n=10)	
Oyama et al. (2008) ¹	290	351 [298-485]**	687 [431-1585]**	2252 [1056-3544]**	2279 [1483-3635]**	
(Piantedosi et al., 2009) ²	_____	_____	298,77±99,8* (n=9)	700,0±222,7* (n=9)	1711,5± 804,5* (n=6)	2199,0± 841,2* (n=5)

*média ± desvio padrão; **média [mínimo-máximo]; ¹ Concentração plasmática do NT-proBNP (pmol/L); ²Concentração plasmática do BNP (pmol/L);

Relação entre o NT-proBNP e indicadores de gravidade da LDCVM

Adicionalmente, a [NT-proBNP] tem vindo a ser correlacionada com a intensidade do sopro cardíaco e com vários indicadores imagiológicos da gravidade da LDCVM, entre eles o rácio AE/Ao, a gravidade da RM, o VHS, a FS, entre outros.

Neste contexto, importa aqui realçar a relevância do rácio AE/Ao sendo esta a variável mais investigada, e principal alvo de estudo desta dissertação. De facto, o rácio AE/Ao tem vindo a ser correlacionado positivamente com a concentração plasmática de NT-proBNP, apesar do grau de associação entre as duas variáveis ter diferido consoante os estudos em questão: $r=0,705$, $n=91$, $p<0,01$ (Takemura et al., 2009); $r = 0,328$; $p=0,005$ (Chetboul et al., 2009); $R^2=0,6058$, $p<0,01$ (Piantedosi et al., 2009); $r = 0.61$; $p < 0.001$ (Oyama et al., 2009); $r = 0,546$; $P < 0.001$ (Oyama et al., 2008). Takemura et al. (2009) verificaram ainda que a [NT-proBNP] aumentava com o agravamento da intensidade do sopro cardíaco, sendo significativamente maior naqueles com grau 3 ou maior, comparativamente aos cães do grupo de controlo. Também neste estudo o VHS se encontrava correlacionado com a [NT-proBNP] ($r=0,611$, $n=69$, $p<0,01$), à semelhança de Oyama et al. (2008) ($r=0,580$; $P<0,001$).

No estudo levado a cabo por Tarnow et al. (2009), com 39 CKCS com LDCVM pré clínica, 16 cães com sinais de IC e 30 cães saudáveis, demonstrou-se que a [NT-proBNP] estava correlacionada positivamente com a gravidade da RM. Inferiu-se ainda que a [NT-proBNP] pode estar aumentada mesmo na fase assintomática da doença, desde de que apresente RM. No entanto, constatou-se que este biomarcador é capaz de detetar apenas RM grave. Chetboul et al. (2009) referem ainda uma correlação positiva, no entanto fraca, entre a [NT-proBNP] e a gravidade da RM ($r=0,542$; $p<0,01$), a FS ($r = 0,344$; $p=0,03$) lançando assim a hipótese deste parâmetro ser também responsável pelo aumento da produção do referido biomarcador. Oyama et al. (2008) identificaram ainda uma correlação positiva entre a [NT-proBNP] e a FC e a FR.

Valor prognóstico da [NT-proBNP] na LDCVM

Vários têm sido também os estudos para determinar o valor prognóstico e preditivo de morte e ICC do biomarcador em questão, quer em medicina humana, quer em medicina veterinária.

Em humanos com doença da VM primária em estádios iniciais, o aumento da concentração do BNP foi associado a um aumento de 4,7 vezes do risco de ICC ou morte, quando comparados com pacientes com valores menores (Oyama & Singletary, 2010). Da mesma forma, num estudo envolvendo 25 cães com LDCVM verificou-se que para cada aumento de 10 pg/ml de C-BNP, a mortalidade aumentava 44% ao longo de quatro meses (MacDonald et al., 2003 citado por Oyama, 2009a). Num outro estudo envolvendo 100 cães com LDCVM o NT-proBNP apresentou, de forma independente, valor preditivo de todas as causas de mortalidade (justificado pela sua capacidade em prever a mortalidade cardíaca), durante os 3 anos do estudo. Para cada aumento de 100 pmol/L na [NT-proBNP], o risco de morte aumentava 7%. O tempo médio de sobrevivência em cães com [NT-proBNP] maior que 738,5 pmol/L foi 351 dias *versus* 786 dias em cães com [NT-proBNP] entre 391,1 e 738,5 pmol/L ($p=0,001$). Estes concluíram ainda que, apesar do risco de morte aumentar com o aumento da [NT-proBNP], acima de 740 pmol/L os cães apresentam o maior risco de morte, a cada ano que passava (Moonarmart et al., 2010). No estudo de Chetboul et al. (2009), com 72 cães de várias raças com LDCVM assintomática, a par do rácio AE/Ao, também a [NT-proBNP] foi considerada uma variável preditiva de morte ou início de ICC, durante os 12 meses seguintes ao exame inicial. Serres et al. (2009) também demonstraram que a [NT-proBNP] maior que 1500 pmol/L representa um prognóstico pior e com maior risco de morte nos 6 meses seguintes (Tabela 10). Desta forma, existem evidências de que a [NT-proBNP] é útil na previsão de morte por causa cardiovascular, pelo menos nos animais com evidências clínicas de doença cardíaca (Tarnow et al., 2009).

Tabela 10 – Sensibilidade e especificidade do rácio AE/Ao e da [NT-proBNP] como indicadores de progressão (morte cardíaca e ICC) da LDCVM.

	Variável	Cut-off	Sensibilidade	Especificidade
Chetboul et al. (2009)*	Rácio AE/Ao (Modo M)	>1,13	82%	70%
	Concentração plasmática do NT-proBNP	>466 pmol/L	80%	76%
Serres et al. (2009)**		>1500 pmol/L	80%	73%

*Progressão da LDCVM assintomática nos 12 meses seguintes; **Progressão da LDCVM assintomática nos 6 meses seguintes; Rácio AE/Ao – rácio átrio esquerdo/ aorta; NT-proBNP – porção terminal N do péptido natriurético tipo B

Na tentativa de melhor prever o risco e o início de ICC e assim adotar uma atitude de precaução e melhorar a progressão da LDCVM, foi proposta uma associação entre o rácio

AE/Ao e a concentração sérica do NT-proBNP como se expõe na Tabela 11 (Reynolds, 2008 citado por Le Bobinnec, 2010).

Tabela 11 – Associação entre o rácio AE/Ao (modo 2D) e a concentração sérica de NT-proBNP na LDCVM e probabilidade de desenvolvimento de ICC. Adaptado de Le Bobinnec (2010).

Rácio AE/Ao	Concentração sérica de NT-proBNP	Probabilidade de ICC
1,8	1086 pmol/L	45%
2,8	2192 pmol/L	100%

4.6.1.1.3 Determinação da etiologia dos sinais respiratórios

A determinação da causa dos sinais respiratórios, geralmente inespecíficos, em cães de raça pequena e idosos pode tornar-se desafiadora, uma vez que estes apresentam frequentemente LDCVM e doença respiratória primária (DRP) concomitantemente. Existem evidências de que a determinação da [NT-proBNP] através da técnica ELISA pode ajudar na determinação da causa de sinais respiratórios, como a tosse e dispneia, ajudando assim a distinguir doença cardíaca de doença respiratória primária (Fine et al., 2008; Oyama et al., 2008; Boswood et al., 2008; De Francesco Terri, 2008; Ettinger et al., 2012; Oyama et al., 2009). De facto, vários são os autores que já verificaram uma diferença significativa nas concentrações deste biomarcador, entre cães saudáveis, cães com sinais respiratórios devidos a doença cardíaca e aqueles devidos a doença respiratória (Tabela 12) (Prošek, Sisson, Oyama, & Solter, 2007; Fine et al., 2008; Boswood et al., 2008; Oyama et al., 2009; Ettinger et al., 2012).

Neste âmbito, o desenvolvimento de testes rápidos torna-se-ia bastante útil, principalmente num contexto de urgência, naqueles pacientes que não toleram o exame radiográfico devido à gravidade dos sinais respiratórios (Reynolds & Oyama, 2008). No entanto é necessário ter em atenção que casos com doença pulmonar grave e hipertensão pulmonar (HP) concomitante apresentam também [NT-proBNP] elevada, o que pode conduzir a diagnósticos de doença cardíaca erroneamente (Reynolds & Oyama, 2008; Oyama et al., 2009; Kellihan, MacKie, & Stepien, 2011). De facto, nos estudos de Oyama et al. (2009) constatou-se que os cães com doença respiratória e HP concomitante apresentavam a [NT-proBNP] três vezes maior do que aqueles apenas com doença respiratória, tal como se pode observar na tabela 12.

Em suma, os sinais respiratórios de pacientes com NT-proBNP >1200 pmol/L estão provavelmente associados com ICC (Reynolds & Oyama, 2008). Segundo Oyama (2007) a [NT-proBNP] >1000 pmol/L sugerem ICC como causa de dispneia e [NT-proBNP] >210 pmol/L é sugestivo de cardiopatia, mas não necessariamente ICC em animais assintomáticos. Oyama, Fox, Rush, Rozansky & Lesser (2008) propuseram ainda um cut-off de 445 pmol/L e de 1725 pmol/L para o diagnóstico de doença cardíaca e de ICC respetivamente. Segundo

Oyama (2009a), a [NT-proBNP] menor que 900 pmol/L é altamente específica de doença respiratória, ao passo que valores maiores que 1800 pmol/L são altamente específicos de ICC e valores intermédios a estes (entre 900 e 1800 pmol/L) têm pouco valor clínico, devendo ser interpretados com precaução.

Tabela 12 – Concentração plasmática ou sérica do NT-proBNP em cães saudáveis, em cães com sinais respiratórios devidos a doença cardíaca, doença respiratória ou ambas, e ainda em casos de ICC, referida por diferentes autores. Na segunda parte da tabela encontram-se os *cut-offs* e respetivos valores preditivo positivo, negativo, sensibilidade e especificidade na distinção de cães com doença cardíaca ou ICC daqueles com DRP.

Autores		Ausência de doença	Doença respiratória	Doença cardíaca	Doença cardíaca e respiratória	Insuficiência cardíaca congestiva
Fine et al. (2008) ¹		_____	357 pmol/L [193-566]	2554pmol/L [1652-3476]	_____	_____
Prošek et al. (2007)		_____	12,8 pg/mL [10,91-16,17]	_____	_____	34,97pg/mL [23,51-52,02]
Ettinger et al. (2012) ³		236 pmol/L	448 pmol/L	1446 pmol/L	_____	_____
Boswood et al. (2008) ⁴		_____	110 pmol/L <42-1342	556,5 pmol/L <42-3910	_____	1385 pmol/L [171-8960]
Oyama et al. (2008) ²		_____	_____	445 pmol/L ^{##}	_____	1725 pmol/L ^{##}
Oyama et al. (2009)		_____	413 pmol/L [245 - 857]	_____	478 pmol/L [323- 1158]	2445 pmol/L [1499 -3134]
	Com HP		1028 pmol/L [559-1829]		478 pmol/L [348-1616]	2078 pmol/L [1484-3071]
	Sem HP		309 pmol/L [196-461]		504 pmol/L [301 - 1107]	2541 pmol/L [1539-3141]
Kellihan et al. (2011)	Com HP	_____	2011 pmol/L [274-7713]	_____	_____	_____
	Sem HP		744 pmol/L [531-2710]			
		Distinção de cães com doença cardíaca [#] ou ICC [¥] daqueles com DRP				
		Concentração sérica de NT-proBNP	Valor preditivo negativo	Valor preditivo positivo	Sensibilidade	Especificidade
Oyama et al. (2008) ^{2¥}		>1200 pmol/L	81,6%	85,5%	_____	_____
Oyama et al. (2009) [¥]		>1158 pmol/L	81,3%	85,5%	85,5%	81,3%
		>963 pmol/L	_____	_____	90,3%	73,5%
		>1829 pmol/L	_____	_____	64,5%	91,7%
Wess et al. (2007) [#]		>520 pmol/L	_____	_____	94,7%	96,2%
Boswood et al. (2008) [#]		>210 pmol/L	77%	94%	85,5%	82,4%
Prošek et al. (2007)		17,4 pg/mL (C-BNP)	_____	_____	86,4%	80,8%

Valores apresentados como média [mínimo-máximo] ou apenas a média; ^{##}Cut-off; ICC – Insuficiência cardíaca congestiva; DRP – Doença respiratória primária; ¹Avaliação de 46 cães com tosse e dispneia; ²Avaliação de 116 cães com sinais respiratórios (dispneia, tosse, espirros, etc.); ³Avaliação de 1134 cães (974 com doença cardíaca, 37 com doença não cardíaca e 123 saudáveis; ⁴Avaliação de 77 cães com sinais respiratórios (32 com IC, 28 com doença cardíaca e 17 com doença respiratória).

4.6.1.1.4 Diagnóstico de CMD oculta

Várias investigações têm revelado uma utilidade limitada do BNP na detecção de cardiomiopatia oculta. Num estudo levado a cabo por Oyama et al. (2007) com 118 cães (Doberman Pinschers, Boxers e Grand Danos) o BNP apresentou sensibilidade e especificidade de 95,2% e 61,9% respetivamente na detecção de CMD oculta. Por outro lado Wess et al. (2009), no seu estudo com 324 Doberman Pinschers encontraram valores relativamente baixos de sensibilidade e de especificidade (76,1% e 76,9% respetivamente) do teste NT-proBNP na detecção de cães com alterações ecocardiográficas e no ECG.

4.6.1.1.5 Monitorização terapêutica

Já existem evidências de que o BNP é capaz de ajudar a monitorizar, a curto-prazo, a resposta à terapêutica da ICC (Reynolds & Oyama, 2008; Oyama et al., 2008; Atkinson, Fine, Thombs, Gorelick, & Durham, 2009; Schober et al., 2011).

Com o objetivo de avaliar, entre outros, o efeito do tratamento na concentração sérica do NT-proBNP, em cães com ICC associada a LDCVM e CMD, Schober et al. (2011) levaram a cabo um estudo com 63 cães. O tratamento da ICC incluía diferentes doses e combinações de furosemida, enalapril, pimobendano, oxigénio, nitroglicerina, espironolactona, amlodipina, gluconato de potássio e procainamida. Os referidos autores verificaram que a resolução da ICC estava associada, na sua generalidade, com a diminuição da concentração sérica de NT-proBNP em cerca de 18 a 21%, mas não atingindo os valores de referência normais. A diminuição da concentração sérica do NT-proBNP foi mais consistente na resolução de ICC associada a CMD (100%, média da diminuição: 950 pmol/L), em comparação com a LDCVM (82%, média da diminuição: 433 pmol/L). Os resultados deste estudo sugerem assim a possível utilidade clínica da concentração sérica de NT-proBNP na monitorização, a curto prazo, do tratamento de ICC. Segundo os mesmos autores, uma diminuição de 20% na concentração sérica de NT-proBNP durante uma semana de tratamento poderá indicar o sucesso do mesmo. Por sua vez, em humanos com ICC tem-se aferido uma diminuição da concentração sérica de NT-proBNP em cerca de 40 a 42%, durante o mesmo período de tratamento. Foi ainda proposto que o valor do NT-proBNP na decisão terapêutica de cães com ICC pode ser aperfeiçoado caso se conheça a concentração sérica basal individual (Schober et al., 2011). Atkinson et al. (2009) constataram também que a utilização do pimobendano no tratamento de HP, consequente de LDCVM em cães, conduz à diminuição da concentração sérica de NT-proBNP a curto prazo (média, 1329 pmol/L em contraste com a administração do placebo, média 2143 pmol/L). Oyama et al. (2008) mostraram ainda que a [NT-proBNP] era menor nos cães inseridos na classe II de IC (ISACHC) cujo tratamento tinha resultado em

melhorias, comparativamente àqueles incluídos na mesma classe mas sem melhoras com o tratamento. Oyama & Singletary (2010) referem também a diminuição da [NT-proBNP] com a administração de diuréticos.

4.6.1.2 Fatores extra cardíacos que influenciam a [NT-proBNP]

Tal como todos os testes de diagnóstico, também o teste do NT-proBNP apresenta algumas limitações. Em humanos, a idade, o género, a função renal, o índice de massa corporal, entre muitas outras situações extra cardíacas (Tabela 28 em anexo), influenciam a [NT-proBNP], pelo que devem ser sempre considerados aquando interpretação de resultados (Reynolds & Oyama, 2008; van Kimmenade & Januzzi, 2009). Jensen et al. (2010) constataram ainda um aumento significativo da [NT-proBNP] em pacientes com inflamação, na mesma proporção que ocorre em pacientes com insuficiência renal. O hipertiroidismo, clínico e subclínico, está também associado ao seu aumento (Pakuła et al., 2011) assim como a hipertensão, em humanos e gatos (Raffan et al., 2009).

Em MV, vários fatores extra cardíacos podem também alterar os seus resultados, conduzindo ao aparecimento de falsos positivos ou negativos. Como exemplos estão as comorbilidades (insuficiência renal, a HP e sistémica, doenças infecciosas); a administração de medicações; a variação diária e semanal; as condições de manuseamento de amostras, transporte e armazenamento (Oyama & Singletary, 2010); produção ectópica por tumores; excesso de hormonas tiróideas e glucocorticoides circulantes; entre outros (Ettinger & Prosek, 2010). Em contraste com os humanos, as concentrações de BNP e NT-proBNP nos cães são menos afetadas pela idade e género, no entanto existem também associações com o peso corporal (van Kimmenade & Januzzi, 2009). No entanto, alguns estudos relataram uma relação entre a [NT-proBNP] e a idade e o género (Tarnow et al., 2009).

4.6.1.2.1 Insuficiência renal

Em medicina humana, a [NT-proBNP] está frequentemente aumentada em pacientes com insuficiência renal, no entanto Wieshammer, Dreyhaupt, e Basler (2011) constataram que a diminuição da taxa de filtração glomerular, em pacientes com insuficiência renal moderada e dispneia, não explica o aumento deste biomarcador.

Em cães livres de doença cardíaca, a azotémia tem vindo a ser associada com o aumento da [NT-proBNP], por vezes mesmo acima do limite superior de referência (Schmidt et al., 2008) e das concentrações consideradas diagnósticas de doença cardíaca, e até de ICC (Tabela 13) (Raffan et al., 2009).

Num estudo realizado por Schmidt et al. (2008), comparando cães saudáveis com cães que apresentavam azotémia (e corações estruturalmente normais), verificaram que o grupo com insuficiência renal apresentava uma concentração sérica de NT-proBNP significativamente mais elevada do que aqueles considerados saudáveis (Tabela 13). Os cães com azotémia acarretavam uma concentração de NT-proBNP 2,4 a 4,7 vezes maior do que os cães saudáveis. Estes resultados provam que a insuficiência renal em cães pode aumentar as concentrações do NT-proBNP, tal como nos humanos. No entanto, a presença de falsos positivos pode ser parcialmente mitigada através do uso de valores corrigidos pela azotémia (ex. rácio NT-proBNP/azotémia) (Reynolds & Oyama, 2008) ou ainda pela mudança do cut off de diagnóstico de doença cardíaca (Raffan et al., 2009).

Boswood et al. (2008) reportaram ainda que as concentrações de ureia e creatinina séricas foram elevadas em cães com IC mas não em cães com doença cardíaca sem IC. De facto, a azotémia tem-se apresentado em cerca de 50% dos cães com doença cardíaca (Raffan et al., 2009). Lançaram assim a hipótese de que as concentrações elevadas de NT-proBNP nos cães com IC podem dever-se, em parte, à diminuição da filtração glomerular. No entanto, além da diminuição da filtração glomerular, na insuficiência renal também se pode verificar o aumento da libertação do BNP secundário à insuficiência diastólica e à expansão do volume plasmático. Desta forma, as concentrações do NT-proBNP podem refletir o síndrome cardio-renal (Oyama & Singletary, 2010).

Tabela 13 – Concentração plasmática da creatinina e do NT-proBNP consoante o estado clínico do paciente (saudável, com azotémia, com doença cardíaca ou com ICC).

		Cães saudáveis	Cães com azotémia	Cães com doença cardíaca	Cães com ICC
(Raffan et al., 2009)	Creatinina (mg/dL)	1,47 (1,06-1,70) ¹	4,36 (1,74-15,6) ²	1,22 (0,69-1,91) ³	1,45 (0,63-1,64) ⁴
	NT-proBNP (pmol/L)	118 (2-673) ¹	556 (37-1819) ²	929 (212-5658) ³	3144 (432-5500) ⁴
Schmidt et al. (2008)	NT-proBNP (pmol/L)	282 (179-578)	1069 (179-2071)	—————	—————

Resultados apresentados em média (mínimo-máximo); ICC – Insuficiência cardíaca congestiva; NT-proBNP – Porção terminal N do péptido natriurético tipo B. ¹N=39; ²N=36; ³N=37; ⁴N=7;

4.6.1.2.2 Variação diária e semanal

Ainda se sabe pouco quanto à variação diária das concentrações plasmáticas ou séricas do NT-proBNP, no entanto considera-se que a sua variação pode conduzir a resultados falsos positivos e falsos negativos. Teoricamente a dieta, a ingestão de água e o exercício pré colheita das amostras podem influenciar as suas concentrações, tanto em cães saudáveis como

doentes (Reynolds & Oyama, 2008). Com o objetivo de estudar a variabilidade semanal das concentrações plasmáticas ou séricas do NT-proBNP, Kellihan, Oyama, Reynolds, e Stepien (2009) recolheram as respectivas amostras com uma semana de intervalo, em 3 semanas consecutivas, de 53 cães normais. Durante o período de recolha de amostras, a diferença observada entre o valor máximo e mínimo do NT-proBNP foi <100 pmol/L em 40% dos cães, entre 100 e 200 pmol/L em 40% dos cães e >200 pmol/L em 20% dos cães. Desta forma demonstrou-se a existência de um elevado grau de variabilidade individual nas respectivas concentrações semanais. Nalguns destes, essa variação justificou mesmo valores acima do limite máximo de referência (500 pmol/L). Desta forma torna-se manifesta a necessidade de fazer avaliações seriadas nos animais clinicamente normais mas que apresentam uma pequena elevação deste biomarcador (Kellihan et al., 2009). Também Fine et al. (2009) constataram uma variação semanal na concentração plasmática do NT-proBNP.

4.6.1.2.3 Tipo de amostra

Segundo Boswood et al. (2008) os resultados do teste ELISA do NT-proBNP não são significativamente afetados pelo tipo de tubo usado na colheita de amostras sanguíneas, sendo a precisão do NT-proBNP sérico semelhante à do NT-proBNP plasmático (em tubo com EDTA ou heparina). O NT-proBNP canino pode assim ser medido tanto no plasma como no soro sendo as suas concentrações muito semelhantes nos dois tipos de amostra (Kellihan et al., 2009). O teste comercializado pelos laboratórios IDEXX advoga a colheita de sangue para um tubo com ácido acético etilenodiaminotetracético (EDTA), seguida de imediata centrifugação e transferência do plasma para um tubo com inibidor da protease. O referido tubo pode ainda ser refrigerado até ser enviado para o laboratório central no mesmo dia (Oyama & Singletary, 2010).

4.6.1.2.4 Maneio das amostras

Em medicina humana, o efeito do maneio das amostras tem vindo a ser estudado e, de uma forma geral, o NT-proBNP tem mostrado uma estabilidade excelente a diferentes temperaturas (7 dias à temperatura ambiente, 11 dias a 4°C e vários meses a -20°C) assim como depois do congelamento e descongelamento (Collins et al., 2010).

Por outro lado, em MV, o maneio das amostras de soro ou plasma (recolha, armazenamento e transporte) deve ser cauteloso, apesar de ainda não se conhecer ao certo a estabilidade do biomarcador. Segundo Schober (2005), o NT-proBNP é estável até 48 horas, no sangue total. No entanto, outros autores descreveram uma degradação significativa do NT-proBNP entre 3 a 5h caso as amostras atinjam temperaturas acima

dos 4°C, pelo que o soro ou plasma deve ser separado e congelado rapidamente após a colheita de sangue (Farace et al., 2008). Por outro lado, o NT-proBNP tem-se mostrado estável por 23-25h quando armazenado a 4°C (Collins et al., 2010).

Collins et al. (2010) levaram a cabo um estudo com 36 cães com doença cardíaca e 10 saudáveis, com o objetivo de investigar o efeito do manuseio das amostras na concentração sérica de NT-proBNP. Para tal, a concentração sérica de NT-proBNP foi medida após 60 minutos a colheita de sangue e posteriormente congelada a -20°C e a sua mensuração repetida 1, 24, 48, 72 e 96 horas após o descongelamento. A concentração sérica média de NT-proBNP, em cães saudáveis, antes do congelamento foi 413 pmol (356-487 pmol/L) ao passo que após o congelamento foi 709 pmol/L (378-825 pmol/L). Além disso, 24h após o descongelamento verificou-se uma diminuição de 51% na média da sua concentração. Estes autores concluíram assim que a concentração sérica de NT-proBNP aumenta significativamente com o congelamento, e depois diminui progressivamente com o tempo, quando armazenado à temperatura ambiente, sendo estas alterações suficientes para afetar a interpretação dos resultados. Assim, provavelmente os diferentes *cut-offs* propostos por diferentes autores devem-se, pelo menos em parte, a diferenças no manuseio das amostras. Estes factos podem insinuar ainda que o NT-proBNP pode degradar-se mesmo antes da chegada ao laboratório, quando à temperatura ambiente, pelo que a adição de inibidores das proteases aos tubos de colheita se mostra aqui de extrema utilidade (Collins et al., 2010).

Sabe-se ainda que, tal como nos humanos, os anticorpos heterofílicos podem interferir com o teste ELISA canino do NT-proBNP originando resultados falso positivos (Yonezawa et al., 2010).

5. COMPLICAÇÕES DE DILATAÇÃO ATRIAL ESQUERDA

Como consequência da progressiva dilatação atrial esquerda várias são as complicações que podem desenvolver-se, incluindo vários tipos de rotura atrial esquerda, disritmias, edema pulmonar, hipertensão pulmonar e consequentemente ICD e ICC generalizada.

5.1 Rotura atrial esquerda

A rotura atrial esquerda (RAE) pode ocorrer no septo atrial, com a criação de um *shunt* da esquerda para a direita, na parede lateral/caudal atrial ou ainda na aurícula (Boon, 2006b). Num estudo com 50 cães com rotura endocárdica AE, a maioria apresentava rotura incompleta, 22% tinham rotura da parede caudal e hemopericárdio, enquanto 14% tinham rotura do septo atrial (RSA) (Buchanan & Kelly, 1964).

A etiologia da rotura atrial esquerda ainda não é completamente compreendida, no entanto assume-se que possa ser multifatorial (Peddle & Buchanan, 2010). Com a crescente dilatação do AE, a parede atrial vai-se tornando progressivamente mais fina e vulnerável à sobrecarga de volume e de pressão, particularmente em caso de rotura de cordas tendíneas na LDCVM, de trauma, excitação ou exercício físico (Kvart & Häggström, 2000; Ware, 2007b). Desta forma, a RAE ocorre principalmente em canídeos com LDCVM e é resultado da ação combinada das “*jet lesions*” (lesões traumáticas do endocárdio atrial na posição oposta à abertura mitral, provocadas pelo jato de regurgitação), do aumento da pressão e volume AE e consequente dilatação da parede AE (Kvart e Häggström, 2000; Peddle & Buchanan, 2010). Além disso uma possível predisposição a degenerescência endocárdica pode estar presente nestes casos (Reineke, Burkett, & Drobatz, 2008; Peddle & Buchanan, 2010). Segundo Ware (2007) existe uma maior prevalência desta complicação em machos das raças Poodle Miniatura, Cocker Spaniel e Dachshund. Também Buchanan e Kelly (1964) apontam os cães da raça Dachshund como os mais afetados por RAE.

5.1.1 Rotura atrial esquerda e hemopericárdio

A RAE como causa de derrame pericárdico é rara (apenas 2% de todas as causas), no entanto deve ser considerada em cães idosos de raça pequena a média, especialmente machos, e que se apresentam com tosse, dispneia e colapso (Reineke et al., 2008). O sopro cardíaco pode aparecer abafado (Kittleson, 1988) mas a sua presença deve aumentar o grau de suspeita de RAE. Como resultado do hemopericárdio pode desenvolver-se tamponamento cardíaco e choque cardiogénico, sendo este caracterizado por diminuição do débito cardíaco e da pressão sanguínea sistémica, e por aumento da pressão venosa e pulmonar (Reineke et al., 2008).

O diagnóstico de hemopericárdio resultante de RAE pode assim ser assente na apresentação clínica do paciente e posteriormente confirmado por radiografia e ecocardiografia (Reineke et al., 2008). Na radiografia torácica a silhueta cardíaca pode estar aumentada ou normal (Kittleson, 1988). O diagnóstico por ecocardiografia pode basear-se na presença de regurgitação da mitral (RM), de rácio $AE/Ao \geq 1,5$ (Reineke et al., 2008), de derrame pericárdico e ainda de material ecogénico no espaço pericárdico, sugestivo de trombos (no entanto se a rotura atrial não ocorre de forma aguda podem não se formar) (Kittleson, 1988; Reineke et al., 2008). Dos 14 casos estudados Reineke et al. (2008) apenas dois sobreviveram (> 430 dias), sendo o prognóstico de RAE considerado grave. Verifica-se frequentemente rápida recorrência de derrame pericárdico e colapso, insuficiência renal progressiva, coagulação intravascular disseminada (Reineke et al., 2008) e morte súbita (Kvart & Häggström, 2000; Ware, 2007b).

5.1.2 Rotura do septo atrial (RSA)

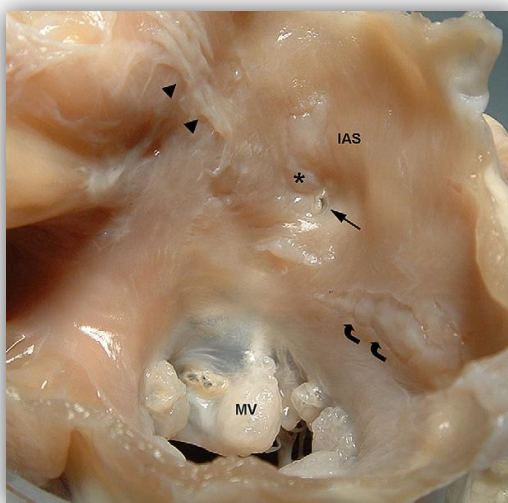
A rotura do septo atrial é rara em cães com DAE associada a LDCVM, sendo ainda pouco estudada e relatada e apenas recentemente identificada *antemortem* por ecocardiografia (Peddle & Buchanan, 2010).

Recentemente, Peddle e Buchanan (2010) descreveram dois casos de rotura do septo atrial em cães com DAE associada a LDCVM. A distensão abdominal aguda foi o estímulo iatrogénico em ambos os animais e ao exame físico apresentavam taquicardia, sopro sistólico apical esquerdo de grau V/VI, pulsação da veia jugular, sinal de onda de fluido abdominal e caquexia. Na radiografia torácica era evidente a cardiomegália, hepatomegália e perda de detalhe abdominal consistentes com ICD, não havendo evidências de ICE. O ecocardiograma confirmou a presença de LDCVM e permitiu identificar o *shunt* atrial da esquerda para a direita. De facto, o diagnóstico *ante mortem* de RSA pode ser alcançado por ecocardiografia bidimensional no entanto este pode ser difícil quando o defeito é muito pequeno, ou na presença de regurgitação da tricúspide significativa. Estes factos levam assim a supor que esta pode ser uma complicação subdiagnosticada.

Todos os casos de RSA identificados até então ocorreram próximo da *fossa ovalis* (Figura 12), zona de menor resistência do septo atrial, frequentemente como uma extensão da rotura não perfurante da parede caudal (Peddle & Buchanan, 2010). Ao contrário da rotura da parede lateral/caudal do AE, o RSA representa uma vantagem hemodinâmica em cães com pressão AE elevada fornecendo uma câmara de baixa pressão (AD) dentro da qual o AE pode drenar o excesso de volume e pressão. Consequentemente, o *shunt* da esquerda para a direita causa sobrecarga de volume no lado direito do coração, aumenta as pressões venosa sistémica e arterial pulmonar culminando em ICD. Esta última por sua vez é mais facilmente gerida terapêuticamente comparativamente à ICE, não envolvendo um risco de morte imediato. Fatores que influenciam o grau do *shunt* referem-se ao tamanho da RSA, ao gradiente de pressão transatrial e às relativas *compliances* do VE e VD (Peddle & Buchanan, 2010).

Em suma, a rotura do septo atrial pode alterar a fisiologia, o plano de tratamento e o prognóstico nos cães com DAE devendo a sua presença ser considerada em todos os casos de LDCVM que desenvolvem sinais clínicos de ICD (Peddle & Buchanan, 2010).

Figura 12 – Vista dorsal do septo atrial e do *annulus* da valva mitral de um cão com defeito do septo atrial de 1,1 mm (seta fina) e DAE secundária a LDCVM (Peddle & Buchanan, 2010).



IAS – septo atrial; MV – valva mitral; Cabeças de seta – *jet lesions*; Setas curvas e * – rotura não perfurante do endocárdio;

5.2 Hipertensão pulmonar

Na doença cardíaca esquerda (DCE), a RM juntamente com a insuficiência VE conduzem ao aumento AE e progressivo aumento da sua pressão, podendo esta ser transmitida às veias pulmonares e culminar no desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HP) (Haddad et al., 2011). De facto, em humanos, a DCE representa a causa mais comum de HP (Haddad et al., 2011), e esta deve ser considerada secundária a ICE, em cães, quando se verifica aumento da pressão arterial pulmonar (PAP) Neste caso pode usar-se o termo hipertensão venosa pulmonar, e por isso de origem pós capilar (Stepien, 2009). Nos canídeos, tal como nos humanos (Haddad et al., 2011), admite-se que a LDCVM constitui a causa mais comum de DCE conducente a HP leve a moderada (Pyle, Abbott, & MacLean, 2004; Serres et al., 2006). Apesar da existência de alguns estudos, onde se aponta para uma incidência entre 14-42% (Serres et al., 2006; Kellum & Stepien, 2007), a verdadeira ocorrência de HP associada a LDCVM continua por ser esclarecida (Stepien, 2009). No entanto, num estudo realizado por Serres et al., (2006), com 86 cães com LDCVM, observou-se uma correlação positiva entre a PAP sistólica e diastólica e, o rácio AE/Ao e a gravidade da RM, concluindo-se que a prevalência e o grau da HP estavam relacionados com a gravidade da LDCVM. Mais tarde, também Chiavegato, Borgarelli, D'Agnolo e Santilli, (2009), num estudo efetuado com 344 cães com LDCVM, verificaram uma correlação positiva entre a gravidade da LDCVM e o aumento do gradiente de pressão sistólica VD-AD, e ainda entre este último e a dimensão diastólica VE.

A fisiopatologia da HP na ICE é complexa. O aumento da pressão AE na DCE está associado a ativação neuro-hormonal (NH), incluindo ativação do SNS, do SRAA e ao aumento da atividade da endotelina, da fosfodiesterase 5 (FD5) e de péptidos natriuréticos (PN) (Häggström et al., 2000). Verifica-se ainda diminuição da produção de prostaciclina e óxido nítrico, ambos com um papel importante na vasodilatação pulmonar. Como resultado ocorre retenção de água e sódio, vasoconstrição e diminuição da sensibilidade da vasculatura pulmonar aos vasodilatadores endógenos. Além disso, ocorre vasoconstrição e remodelação arterial pulmonar secundária à hipóxia decorrente de congestão e edema pulmonar (Stepien, 2009). Assim, a HP em cães com LDCVM e DAE não é apenas de origem pós capilar, ou seja resultado da transmissão de pressão retrógrada passiva do AE, mas também de origem pré capilar, como resultado do aumento da resistência vascular. Neste último caso fala-se em HP reativa (Chiavegato et al., 2009; Haddad et al., 2011).

Não existem sinais clínicos patognomônicos de HP podendo estes ser subtis e semelhantes aos sinais de ICE. Num estudo, verificou-se que 24% dos cães com LDCVM e HP não apresentavam sinais clínicos, no entanto os restantes gozavam de várias combinações de tosse intolerância ao exercício, dispneia, ascite e síncope (Serres et al., 2006). No estudo de Kellum e Stepien (2007), com 22 cães, os sinais clínicos de HP mais comuns foram a tosse, letargia, síncope e intolerância ao exercício. Outros sinais incluíam ainda sopro sistólico de RM e/ou RT, taquipneia, cianose e desdobramento de S2 (Kellum & Stepien, 2007).

Segundo Stepien (2009), a cateterismo cardíaco direito é considerado o exame *gold standard* para o diagnóstico de HP, em humanos. Em MV, várias técnicas ecocardiográficas têm sido descritas para, de uma forma não invasiva, fácil e rápida, estimar as pressões intravasculares e intracavitárias e assim diagnosticar a HP (Pyle et al., 2004). Aqui, a ecocardiografia bidimensional, e sobretudo doppler, tem-se tornado o *standard* no diagnóstico de HP e suas possíveis causas (Stepien, 2009). Através da ecocardiografia 2D, a HP é diagnosticada pela evidência de hipertrofia VD (concêntrica ou excêntrica), aplanamento do septo interventricular e dilatação da artéria pulmonar (AP) ($AP/Ao > 0,98$) (Serres et al., 2007). Recorrendo à ecocardiografia doppler, a presença de RT e insuficiência pulmonar, na ausência de EP ou insuficiência VD, permitem-nos suspeitar de HP, enquanto a velocidade máxima da RT e os gradientes VD-AD e AP-VD indicam a gravidade da HP (Pyle et al., 2004; Kellum & Stepien, 2007). A RT é o parâmetro ecocardiográfico não invasivo mais largamente aceite para o diagnóstico de HP, no entanto nem todos os animais com HP têm RT (Chiavegato et al., 2009). De realçar que, o diagnóstico de HP secundária a hipertensão AE requer a evidência de insuficiência valvar e/ou miocárdica esquerda, e ainda de aumento do AE (Stepien, 2009).

Em suma, a HP é considerada um marcador de prognóstico da ICE (Haddad et al., 2011) e por isso de DAE, e a presença de sinais de ICD nestes pacientes vem ainda agravar o seu prognóstico (Stepien, 2009). Desta forma, torna-se importante o diagnóstico precoce de HP na DCE, através do uso regular da ecocardiografia doppler no início do tratamento da doença cardíaca (Stepien, 2009).

5.3 Insuficiência cardíaca direita

O aumento da pressão venosa pulmonar secundário à DAE e ICE crônica, a par da ativação neuro-hormonal compensatória e RT grave, podem contribuir para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva direita (Stepien, 2006; Ware, 2007b; Abbott, 2008).

Os sinais clínicos típicos desta incluem distensão da jugular, distensão abdominal devida a ascite e/ou congestão hepática e esplénica, derrame pleural e eventualmente edema periférico (Stepien, 2006). Em caso de RT, possível consequência da HP, pode detetar-se a presença de pulso jugular durante a sístole ventricular sendo este exacerbado com o exercício, excitação e o teste do refluxo hepatojugular (Ware, 2007b).

5.4 Insuficiência cardíaca congestiva generalizada

Na sequência da evolução da DAE e suas doenças associadas, o aumento das pressões intracardíacas e a redução do débito cardíaco promovem a ativação de múltiplos sistemas neuro-hormonais, tal como já foi referido anteriormente. Verifica-se assim ativação do SNS, do SRAA, da arginina vasopressina e da endotelina-1. Estes sistemas acarretam uma multiplicidade de processos podendo, na sua generalidade, ser resumidos na retenção de água e sódio e ainda vasoconstrição periférica. Por sua vez, e na tentativa de contrabalanço destes efeitos, produzem-se os péptidos natriuréticos com efeito diurético, natriurético e vasodilatador. No entanto o balanço destas ativações culmina, em última instância, numa resposta mais prejudicial do que benéfica expressa por vasoconstrição e retenção de fluido, remodelação cardíaca deletéria e finalmente no desenvolvimento ICC e aumento da morbidade e mortalidade (Oyama, 2009b). O aumento gradual das pressões AE, venosa pulmonar e hidrostática capilar estimulam aumentos compensatórios do fluxo linfático pulmonar. Desta forma o edema pulmonar surge quando a capacidade do sistema linfático pulmonar é excedida. Episódios intermitentes de edema pulmonar sintomático intercalados com períodos de IC compensada, durante meses a anos, são comuns (Ware, 2007b).

Os sinais clínicos que devem suscitar a suspeita de ICC incluem a intolerância ao exercício, fraqueza, dispneia, tosse, cianose, crepitações e distensão da veia jugular. No entanto todos

estes sinais clínicos são inespecíficos de ICC. Um terceiro som cardíaco apresenta maior especificidade, no entanto acarreta uma baixa sensibilidade diagnóstica (Schober et al., 2011). À palpação abdominal pode detetar-se distensão abdominal, devido a ascite e/ou hepatomegália (Ware, 2007b; Abbott, 2008). Pode ainda desenvolver-se derrame pleural, traduzido por esforço respiratório e diminuição dos sons pulmonares ventralmente à auscultação pulmonar, e eventualmente edema periférico (Kittleson, 1988; Ware, 2007b). As membranas mucosas estão normalmente rosadas, mesmo na presença de edema pulmonar, no entanto podem aparecer cianóticas ou pálidas na IC avançada (Olsen et al., 2010).

A radiografia torácica é o exame de diagnóstico de ICC mais usado sendo mesmo considerado o *gold standard* em cães. A frequência respiratória é também útil no diagnóstico e é ainda considerada o método mais simples e de grande utilidade na monitorização do tratamento de ICC (Schober et al., 2011).

5.5 Disritmias

A DAE apresenta uma progressão lenta no entanto pode predispor ao surgimento de diversas disritmias complicadoras, com principal destaque para as arritmias supraventriculares, apesar dos distúrbios da condução poderem também ocorrer. De facto, as arritmias supraventriculares, entre as quais os complexos atriais prematuros, a taquicardia sinusal e fibrilhação atrial (FA), ocupam um lugar privilegiado sendo as disritmias mais frequentemente associadas a DAE (Guglielmini et al., 2000). Os distúrbios da condução, entre os quais bloqueio atrioventricular de I, II e III grau e ainda bloqueio do ramo esquerdo, também podem desenvolver-se apesar de serem mais raros (Kvart & Häggström, 2000; Ware, 2007b). A FA é a disritmia mais comum estando associada com o aumento da morbilidade e mortalidade (Abhayaratna et al., 2006; Patel et al., 2009) e refletindo DAE marcada (Abbott, 2008).

Crosara et al. (2010) levaram a cabo um estudo com 26 cães afetados com LDCVM, onde procuraram determinar a presença de disritmias e a sua potencial associação com a classe da IC e a DAE, comparando ainda os resultados obtidos no ECG *standard* com os de Holter. Os referidos autores confirmaram também a associação entre a DAE e a presença de arritmias supraventriculares, sendo estas mais frequentes quando o rácio AE/Ao é maior que 1,7. No entanto a mesma relação não se observou comparativamente às arritmias ventriculares apesar da proporção de cães com estas disritmias ter sido maior no grupo com sinais clínicos. Todos os cães com FA apresentaram rácio AE/Ao > 2. A monitorização Holter mostrou maior sensibilidade, comparativamente ao ECG *standard*, na deteção de disritmias em cães com LDCVM (Crosara et al., 2010). Num estudo realizado por Henry et al. (1976) em pacientes

com doença valvar, verificou-se ainda que a FA era rara (3%) quando o diâmetro AE era menor que 40 mm, mas comum (54%) quando este era maior que 40 mm (Eckstein, Verheule, de Groot, Allessie, & Schotten, 2008).

A dilatação atrial pode ser causa ou, por outro lado, consequência de FA, no entanto os mecanismos de iniciação e perpetuação da FA ainda não estão inteiramente esclarecidos (Eckstein et al., 2008). A proposta mais recente defende que a dilatação atrial crónica é capaz de promover alterações eletrofisiológicas, dissociação elétrica e, consequentemente alteração/diminuição da condução atrial (por encurtamento do período refratário atrial), devido à fibrose intersticial. Assim, aumenta significativamente o número de ondas de despolarização passíveis de estarem presentes simultaneamente na parede atrial, facilitando a indução e perpetuação da FA (Thiedemann & Ferrans, 1977; Li, Fareh, Leung, & Nattel, 1999; Eckstein et al., 2008). Sabe-se ainda que, devido à maior prevalência de prolapso do folheto mitral anterior, o fluxo de sangue dirige-se à parede posterior AE apresentando esta maior grau de fibrose intersticial e por isso desorganização elétrica mais precoce, sendo por isso fundamental na indução da FA (Crosara et al., 2010). Por outro lado, a remodelação estrutural e contrátil induzida pela FA pode conduzir a maior dilatação atrial e aumentar o risco da formação de trombos nesta câmara cardíaca (Schotten, Neuberger, & Allessie, 2003). De facto, estas disritmias podem ser responsáveis pelo agravamento da situação clínica do paciente, por exemplo através da redução do tempo de diástole e débito cardíaco e aumento das necessidades miocárdicas de oxigénio. Podem assim contribuir para o desenvolvimento de congestão e edema pulmonares e, numa fase mais avançada, para ICC descompensada (Ware, 2006).

6.PROGNÓSTICO DA DAE

O prognóstico associado ao progresso de DAE depende, em primeiro lugar, da doença subjacente e complicações desenvolvidas. No entanto, uma vez que esta se deve, na grande maioria dos casos, a situações cardíacas crónicas (LDCVM), muitos dos pacientes acabam por morrer por causas não cardíacas (Abbott, 2008). De facto, a capacidade de adaptação do AE à sobrecarga de volume e pressão, e as mudanças compensatórias no volume sanguíneo, permitem que a maioria dos cães permaneça assintomática por um longo período. Desta forma pode existir uma grande DAE antes do desenvolvimento de qualquer manifestação de IC, sendo que alguns cães nunca chegam a apresentar sinais clínicos da mesma. Aqui, a velocidade com que se desenvolve a sobrecarga de volume e pressão, a capacidade de distensibilidade atrial e a contratilidade ventricular acarretam grande influência na capacidade de tolerância à DAE (Ware, 2007b).

De facto, no caso de sobrecarga aguda de volume e de pressão, como acontece no caso de rotura de cordas tendíneas de primeira ordem na LDCVM, o AE não tem tempo para se adaptar e, mesmo com pequena DAE, pode conduzir a morte rápida por rotura AE ou edema pulmonar agudo (Kvart & Häggström, 2000; Ware, 2007b; Abbott, 2008). Por outro lado, a sobrevivência dos cães sintomáticos com DAE, com a terapêutica adequada e o controlo das complicações, pode variar de meses a alguns anos podendo estes viverem bem por mais de quatro anos após os primeiros sinais clínicos de IC associada a LDCVM (Ware, 2006). Em média, a duração da fase pré clínica da LDCVM é aproximadamente 1000 dias, consideravelmente maior do que os 200 dias expectáveis de sobrevivência dos cães com LDCVM que já desenvolveram sinais clínicos de IC. Assim, os cães com LDCVM gastam pelo menos 80% do período total da doença na sua fase pré clínica, ou seja, sem sinais clínicos (Moonarmart et al., 2010).

No caso de DAE associada a CMD o prognóstico é geralmente mais reservado, sendo que alguns cães podem sofrer morte súbita ainda na fase assintomática, e a maioria dos cães não sobrevive mais de 3 meses após os primeiros sinais clínicos de IC. No entanto cerca de 25% a 40% destes últimos podem viver mais de 6 meses quando a resposta à terapêutica inicial é boa (Ware, 2006) sendo a probabilidade de sobrevivência por 1 ano estimada em 17,5% a 37,5% e em 2 anos calculada em 7,5% a 28% (Sisson et al., 2000).

Na ausência de doença extra cardíaca, os pacientes com DAE, e por isso tosse e síncope, podem desenvolver ICC. Esta situação constitui um indicador de mau prognóstico sendo normalmente terminal e, mesmo com terapêutica médica, apresenta geralmente um período de sobrevivência de 8 a 14 meses (Abbott, 2008). Outros fatores de mau prognóstico incluem as complicações anteriormente descritas.

De uma forma geral, o melhor indicador de DAE é o rácio AE/Ao sendo que quanto maior a DAE, e por isso o rácio AE/Ao, maior é o risco de morte (Häggström et al., 2008; Moonarmart et al., 2010). Um rácio AE/Ao > 1,7 (modo 2D) tem sido considerado um dos indicadores mais importantes de morte devida a causas cardíacas em cães (Borgarelli et al., 2008; Atkinson et al., 2009). Segundo Chetboul et al. (2009), um rácio AE/Ao > 1,13 (modo M) apresenta uma sensibilidade de 82% e uma especificidade de 70% na previsão de morte e ICC nos 12 meses seguintes, em cães com DAE associada a LDCVM assintomática. Por outro lado, Le Bobinnec (2010) defende que um rácio AE/Ao=1,8 (modo 2D) e a concentração média sérica de NT-proBNP igual a 1086 pmol/L apontam para 45% de probabilidade de desenvolvimento de ICC, ao passo que o rácio AE/Ao=2,8 (modo 2D) e a concentração média sérica de NT-proBNP igual a 2192 pmol/L indicam uma probabilidade de 100% do desenvolvimento de ICC.

CAPÍTULO III – A DILATAÇÃO ATRIAL ESQUERDA EM CANÍDEOS: LESÃO DEGENERATIVA CRÔNICA DA VALVA MITRAL COMO SUA PRINCIPAL CAUSA; ESTUDO INTEGRADO DO BIOMARCADOR NT-proBNP

1.Objetivos

O presente estudo tem como principal finalidade aprofundar o conhecimento acerca da DAE, investigando a sua prevalência na população canina apresentada a consulta de cardiologia no IVP, e no Hospital Escolar da FMV-UTL, averiguar as doenças a ela associadas e determinar o peso da LDCVM na sua ocorrência. Pretende-se: fazer a caracterização epidemiológica (sexo, idade, raça, peso e pelagem) da DAE e das suas doenças associadas, e ainda em função da classe de IC (NYHA); apurar os sinais clínicos associados a DAE e o seu principal estímulo iatrotópico; determinar as complicações de DAE; registar os principais parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos de DAE, assim como das suas doenças associadas, com posterior investigação da relação entre eles. Entre outros, pretende-se investigar a relação entre o rácio AE/Ao, a duração da onda P do ECG, e ainda com a concentração plasmática do NT-proBNP, esta última apenas nos casos de DAE associada a LDCVM. A utilidade, destes dois últimos parâmetros, na deteção de DAE será também avaliada.

2.Materiais e métodos

2.1 Estrutura do estudo

Entre o período de 6 de Outubro de 2011 e 31 de Janeiro de 2012 foram recolhidos todos os casos de canídeos que se apresentaram a consulta de cardiologia no IVP e no Hospital Escolar da FMV-UTL para realização de ecocardiografia e ECG, e que apresentavam DAE. Todos os animais em questão foram submetidos a exame físico e cardiológico, ecocardiografia e eletrocardiografia, tendo-se ainda recolhido a anamnese com a ajuda do proprietário (Anexo II). Além destes exames, 20 dos cães com DAE associada a LDCVM, e ainda mais 10 com LDCVM mas sem DAE (amostra controlo) foram sujeitos a medição da concentração plasmática do biomarcador cardíaco NT-proBNP. Desta forma a amostra da população canina sobre a qual incide o presente estudo é constituída por uma totalidade de 64 cães (26 da FMV-UTL e 38 do IVP), 54 dos quais com DAE (rácio AE/Ao >1,5 em modo 2D, sendo 21 da FMV-UTL e 33 do IVP) e 57 dos quais com LDCVM (com ou sem DAE, 25 da FMV-UTL e 32 do IVP).

2.1.1 Critérios de inclusão

A inclusão dos casos com DAE baseou-se na presença do rácio AE/Ao $>1,5$ em modo 2D, vista paraesternal direita, corte transaórtico. Por sua vez, a inclusão e classificação de todos os casos de LDCVM exigiu a presença de espessamento de um ou dos dois folhetos da valva mitral observado através da ecocardiografia, em modo 2D, considerando-se ainda um valor mínimo de 25% para a FS. Apesar de alguns estudos nesta área admitirem um mínimo de 20% para a FS (Borgarelli et al, 2004; Borgarelli et al, 2007), neste estudo admitiu-se um mínimo de 25% para a FS de forma a diminuir a probabilidade de inclusão de animais com CMD. A insuficiência da VM, caracterizada por RM ou incapacidade de encerramento dos seus folhetos valvares, não representou *per si* um achado ecocardiográfico suficiente para a inclusão desses animais neste estudo.

A classificação de animais com DAE associada a CMD baseou-se na presença de FS $\leq 25\%$, da SSPE $>8\text{mm}$ e do movimento sistólico da parede ventricular livre e septal diminuído. Por sua vez a classificação de animais com DAE associada a malformação cardíaca congénita aqui representada por um caso de EA baseou-se no pico de velocidade de fluxo transaórtico maior que $1,7\text{m/s}$.

Os critérios considerados para a escolha da amostra de cães submetida a avaliação plasmática do NT-proBNP incluíram a presença de LDCVM apresentando 10 deles rácio AE/Ao $\leq 1,5$, 10 com rácio AE/Ao $]1,5; 2]$ e ainda 10 com rácio AE/Ao >2 .

Os animais com presença de sinais congestivos (ascite e/ou edema subcutâneo, derrame pleural e pericárdico) foram considerados com ICC, aqueles com RT foram admitidos como tendo HP e aqueles com alterações do ritmo cardíaco no ECG foram considerados como arrítmicos.

2.1.2 Critérios de exclusão

No que à DAE diz respeito não foram apontados quaisquer critérios de exclusão, tendo-se incluído todos os cães com rácio AE/Ao $>1,5$.

Entre os animais seleccionados para análise da concentração plasmática do NT-proBNP foram excluídos todos aqueles com doenças cardíacas congénitas ou adquiridas que afetam a valva mitral, que não LDCVM, tanto primaria como secundariamente, nomeadamente casos com endocardite bacteriana ou CMD. Além destes, foram ainda excluídos todos os animais que apresentavam qualquer outra doença cardíaca detetada ecocardiograficamente (que não LDCVM), ou extra cardíaca (diagnosticada anteriormente, suspeita em consulta ou apontada pelo dono do animal). Estes critérios de exclusão incluíram ainda os animais com regurgitação da tricúspide. A endocardite bacteriana foi excluída com base na anamnese e na

presença de espessamento da valva mitral compatível com o seu diagnóstico, observada ecocardiograficamente em modo 2D. Por sua vez, a CMD foi excluída com base na anamnese, características epidemiológicas e sinais ecocardiográficos mais frequentes nesta doença (movimento sistólico da parede ventricular livre e septal diminuído, $FS \leq 25\%$ e $SSPE > 8\text{mm}$). Todos estes critérios foram adotados de forma a evitar a inclusão de cães afetados com doença pulmonar e/ou HP assim como qualquer outra doença passível de alterar os níveis plasmáticos de NT-proBNP.

2.2 Recolha da anamnese e exame físico

O primeiro passo baseou-se na identificação e recolha verbal da anamnese do paciente. Para tal foi preenchido um formulário (Anexo II) onde se apontaram dados como a idade, sexo, peso, raça, pelagem, estímulo iatrotópico, sinais clínicos e tratamento em curso para a doença cardíaca em questão. O dono do animal foi ainda questionado quanto à presença de doenças extra cardíacas concomitantes e tratamentos em curso, de forma a evitar a inclusão inadequada destes animais.

Depois realizou-se um breve exame físico baseado na observação da cor das membranas mucosas, avaliação do tempo de repleção capilar, do pulso arterial e da veia jugular, palpação dos principais linfonodos, avaliação da condição corporal (em magro, normal e gordo) e auscultação cardíaca e pulmonar.

2.3 Ecocardiografia

Após a recolha da anamnese e exame físico foi realizada uma ecocardiografia completa a cada cão. No IVP usou-se um aparelho de Kontron Medical Vetson® com frequência média de 6.5MHz (com possibilidade de recorrer a um intervalo entre 4 e 9 MHz), e no Hospital Escolar da FMV-UTL usou-se um aparelho Aloka ProSound SSD 4000® com sonda sectorial multifrequências Phased Array. O referido exame incluiu uma apreciação transtorácica em modo 2D, M e Doppler Cor, sem a administração de qualquer tranquilizante ou sedativo. Antes de se iniciar o exame procedeu-se à tricotomia da área compreendida entre o 3º e 6º espaços intercostais, sensivelmente desde a zona axilar até ao esterno, e aplicou-se gel aquoso próprio para o referido exame.

As ecocardiografias foram todas praticadas numa sala com ambiente calmo e obscurecido tendo sido realizadas pelo mesmo operador, o Professor Doutor José Paulo Sales Luís. Com o animal em estação e, elevando o membro anterior direito, obteve-se o acesso ecocardiográfico ao coração através da janela paraesternal direita, vista através da qual foram efetuadas todas as medições.

Através do modo 2D determinou-se o diâmetro transverso do átrio esquerdo e aorta em diástole ventricular (corte transaórtico logo a seguir ao fecho da valva aórtica) e calculou-se o rácio AE/Ao manualmente através da fórmula $AE/Ao = AE \text{ (cm)} / Ao \text{ (cm)}$ (Exemplos em Anexo III). Este modo foi ainda usado para avaliar o espessamento dos folhetos da valva mitral, as situações de PVM (corte longitudinal de 4 câmaras) e para a orientação do feixe do modo M. Este último foi utilizado para determinar a FS e FE (corte transventricular ao nível dos músculos papilares), SSPE (corte transvalvar) e FC. O modo Doppler a cores foi aproveitado para a deteção de situações de regurgitação da valva mitral e tricúspide (corte longitudinal de 4 câmaras) e ainda avaliação da velocidade de refluxo transmitral, e de fluxo aórtico e pulmonar. Foi ainda avaliada a presença de derrames pericárdicos e pleurais.

2.4 Eletrocardiografia

Após a ecocardiografia, todos os animais foram submetidos a eletrocardiografia nas derivações I, II, III, aVR, aVL e aVF do plano frontal, à velocidade de 25mm/seg. e calibração a 1cm/ 1 mV. Neste foi avaliada a FC, o ritmo cardíaco e a morfologia e duração da onda P (Exemplos em Anexo III). Este exame foi realizado em sala, também ela com ambiente calmo. O paciente foi colocado em estação, colocaram-se os eléctrodos na pele dos cotovelos e joelhos, segundo as cores estabelecidas pelo código internacional, humedecidos com álcool e gel.

2.5 Recolha de sangue e medição da concentração plasmática do NT-proBNP

As amostras de sangue dos 30 cães selecionados para a medição deste biomarcador foram colhidas logo após a realização das eletrocardiografias. A colheita foi realizada com o animal contido em estação ou decúbito lateral. Quando necessário procedeu-se à tricotomia do local selecionado, desinfetou-se a pele com algodão embebido em álcool etílico a 70% e de seguida procedeu-se à venipuntura na veia cefálica, recolhendo-se cerca de 2 mL de sangue. O sangue foi colocado num tubo contendo anticoagulante (heparina), e de seguida armazenado no frigorífico a 4°C até ao envio das mesmas para laboratório DNAtch, cerca de 0 a 11h depois da colheita. Aquando da chegada ao referido laboratório, as amostras de sangue foram imediatamente centrifugadas e o sobrenadante transferido para um tubo de Eppendorf que foi posteriormente congelado a -20°C, até à data de análise de todas as amostras.

A medição da concentração plasmática do biomarcador cardíaco foi realizada através de um kit ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) disponível no laboratório DNAtch (antibodies-online Inc., identificação do produto ABIN414235). Este teste consiste num imunoensaio enzimático em *sandwich* semelhante ao de medicina humana, baseado na técnica

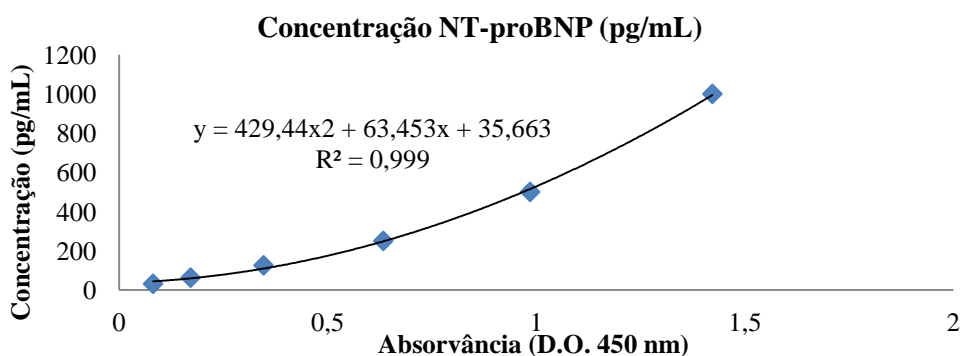
ELISA, muito sensível (deteta valores menores que 11,3 pg/mL) e altamente específico para o NT-proBNP canino.

Às análises requisitadas foram ainda adicionados, pelo laboratório DNAtch, um controlo negativo e um controlo interno. O primeiro refere-se a um canídeo macho saudável, raça Rottweiler, com 4 anos. Por sua vez, o controlo interno diz respeito a um felídeo fêmea saudável, europeu comum e com 3 anos, tendo este servido para garantir a especificidade da espécie do kit. Todas as amostras foram processadas em duplicado.

2.5.1 Princípios do teste usado para determinação da [NT-proBNP]

A placa de microtitulação está revestida com anticorpos monoclonais específicos para o NT-proBNP. As amostras são então adicionadas com o preparado de conjugado biotina-anticorpos policlonais. Posteriormente é acrescentado o conjugado Avidina-Horseradish Peroxidase (HRP) às placas de microtitulação e depois é adicionada uma solução de substrato TMB. Depois, a reação de substrato é determinada pela adição de uma solução de ácido sulfúrico e a mudança de cor é medida por espectrofotometria, a um comprimento de onda de 450 nm \pm 10 nm. A concentração plasmática de NT-proBNP é então determinada através da comparação da absorvância obtida com a curva padrão (Gráfico 14). Os valores obtidos da concentração plasmática de NT-proBNP encontravam-se assim em pg/mL tendo posteriormente sido convertidos em pmol/L através da fórmula $[\text{NT-proBNP}] \text{ pmol} = \frac{[\text{NT-proBNP}] \text{ pg/mL}}{8,6}$, tal como é sugerido por Schober (2005).

Gráfico 14 - Curva padrão usada para determinação da concentração plasmática de NT-proBNP, consoante a absorvância obtida por espectrofotometria no teste ELISA.



2.6 Parâmetros avaliados e análise estatística

A análise estatística foi efetuada através dos programas Microsoft Excel 2007® e R Statistics (Core et al., 2012). Os métodos de estatística descritiva foram utilizados para caracterizar a amostra estudada. Todos os casos foram agrupados de acordo com as quatro classes de

gravidade da IC (NYHA) apresentada no momento da realização do primeiro exame ecocardiográfico, e ainda em outras quatro classes de acordo com o grau de DAE (1,5; 2; [2; 2,5]; [2,5; 3]; ≥ 3).

Posteriormente, a amostra de cães com DAE foi classificada de acordo com as suas doenças associadas e estas foram relacionadas com a CC, o rácio AE/Ao, a FS, a FC (accedida através do ECG e do ecocardiograma) e a duração da onda P no ECG. Da mesma forma estudou-se esta mesma amostra em função da classe de IC (NYHA). Foi investigada a relação entre o rácio AE/Ao e parâmetros epidemiológicos (sexo, idade, peso); parâmetros do exame físico (intensidade do sopro cardíaco à auscultação); sinais clínicos (tosse); parâmetros eletrocardiográficos (duração da onda P e FC) e parâmetros ecocardiográficos (espessamento dos folhetos valvares, presença de prolapso da VM, FS, FC, FE, SSPE). Pesquisou-se a relação da concentração plasmática do NT-proBNP com a idade, o sexo, o peso, a intensidade do sopro cardíaco, a presença de prolapso da VM, o espessamento dos folhetos da VM, o rácio AE/Ao, a duração da onda P, a FS e a FE. Determinou-se um *cut-off* para a duração da onda P no ECG, e a concentração plasmática de NT-proBNP, e respetivas sensibilidade e especificidade na deteção de DAE. Averiguou-se as principais complicações de DAE e a sua relação com as doenças associadas a DAE, a idade, o sexo, o peso e o rácio AE/Ao.

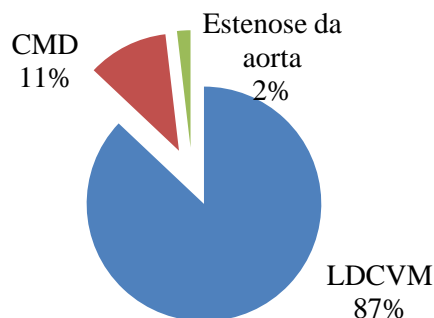
Para a comparação das diferenças entre medianas de variáveis contínuas das quatro classes utilizaram-se os testes ANOVA (paramétrico) e Wilcoxon (não-paramétrico), tendo-se considerado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). O teste do Qui-quadrado foi utilizado para verificar a relação entre as variáveis nominais e/ou ordinais e recorreu-se ao coeficiente de correlação de Spearman para verificar a relação entre as variáveis quantitativas. A análise ROC (Receiver Operating Characteristic) foi usada para estudar o poder discriminativo da duração da onda P no ECG e da concentração plasmática de NT-proBNP na deteção de DAE.

3. Apresentação dos resultados

3.1 Prevalência de DAE e doenças associadas

Entre a população canina apresentada a consulta da especialidade de cardiologia, no IVP e ainda no Hospital Escolar da FMV-UTL, e que foi diagnosticada com doença cardíaca ($n=124$; IVP, $n=86$; FMV-UTL, $n=38$), a DAE esteve presente em 44% dos casos ($n=54$). Entre os 54 casos de DAE verificou-se que 47 deles (87%) estavam associados a LDCVM, 6 (11%) estavam associados a CMD e 1 (2%) resultou de EA (Gráfico 15). Sendo assim, 98% dos casos de DAE deveram-se a doenças cardíacas adquiridas, ao passo que 2% foram consequência de doença cardíaca congénita.

Gráfico 15 – Doenças associadas a DAE da população canina apresentada no IVP e no Hospital Escolar Veterinário da FMV-UTL.



3.2 Caracterização da amostra com DAE

Os canídeos integrados neste estudo constituíram um grupo muito heterogêneo de animais sendo constituído por uma grande variedade de raças caninas de ambos os sexos. Estes estão compreendidos entre os 6 e os 16 anos e entre os 3 e os 52 kg, representando 15 raças caninas, entre elas raças de pequeno, médio e grande porte, além dos animais de raça indeterminada e dos cruzados.

No que às raças diz respeito (Gráfico 16), a maior fatia da amostra estudada corresponde aos canídeos de raça indeterminada (n=22, 41%), seguindo-se a raça Caniche (n=8; 15%), a raça Cocker Spaniel (n=4; 7%), as raças CKCS, a Yorkshire Terrier (cada uma com n=3; 6%) e a Fox Terrier (n=2; 4%). Todas as restantes raças (n=12; 22%) (Bichom Maltês, Boxer, Bulldog Inglês, Cão d'Água Português, Doberman Pinscher, Dogue Alemão, Pastor Alemão, Schnauzer, Shitzu, Teckel Dachshund e cruzada de Caniche e outro de Husky Siberiano) foram representadas apenas por um canídeo. O sexo masculino contou com 67% (n=36) e o sexo feminino com 33% dos animais (n=18) estando quase todas as raças representadas por maior número de machos, à exceção das raças CKCS (2 fêmeas e 1 macho), Fox Terrier (1 macho e 1 fêmea) e de algumas raças representadas apenas por uma animal (Bichom Maltês e Doberman Pinscher).

Relativamente à idade verificou-se que a amostra em estudo apresenta uma média \pm desvio padrão igual a $11,7 \pm 2,2$ anos. O valor mais elevado, 16 anos, corresponde a três canídeos com DAE associada a LDCVM, dois deles de raça indeterminada e um cruzado de Caniche. Por sua vez os animais mais novos, com 6 anos, correspondem a um CKCS com LDCVM e a um Boxer e um Bulldog Inglês com CMD. É de referir ainda que cerca de 54% dos animais (n=29) em estudo se encontram entre os 11 e os 13 anos inclusivé (Gráfico 18).

Já o peso apresentou uma grande variação de valores com uma média geral de $12,3 \pm 9,8$ Kg. O valor mais baixo, 3Kg, corresponde a um canídeo da raça Yorkshire Terrier com DAE associada a LDCVM, e o valor mais elevado, 52Kg, corresponde a um Dogue Alemão com

DAE associada a CMD. Verificou-se ainda que cerca de 30% (n=16) dos canídeos tinham pesos compreendidos entre 8 e 12 Kg e 75% entre 4 e 16Kg (Gráfico 17).

Quanto ao tipo de pelagem constatou-se que 59% (n=32) dos canídeos apresentavam pelagem cerdosa, 32% (n=17) pelagem lisa curta e os restantes 9% (n=5) pelagem lisa comprida (Tabela 14).

Gráfico 16 – Distribuição da amostra em estudo de acordo com a raça e o sexo dos canídeos.

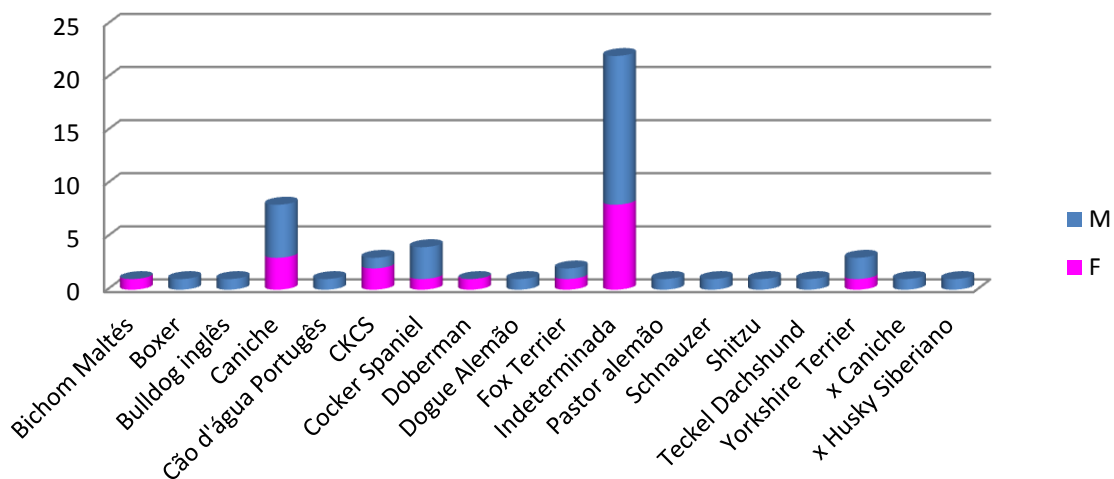


Gráfico 17 – Distribuição da amostra em estudo de acordo com o peso corporal.

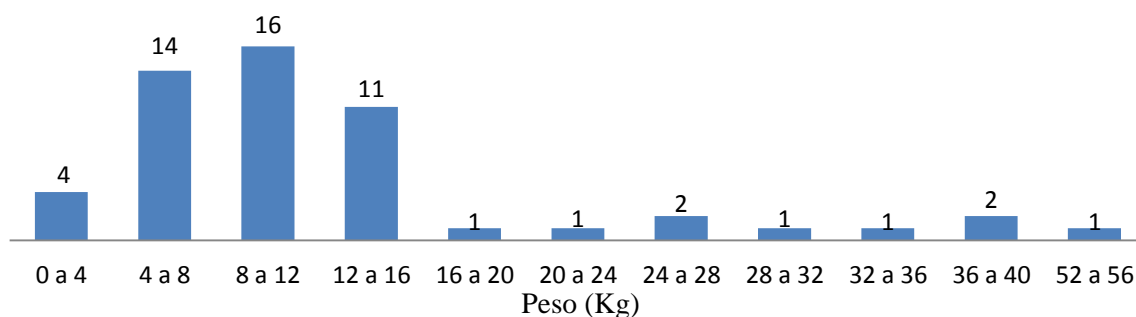
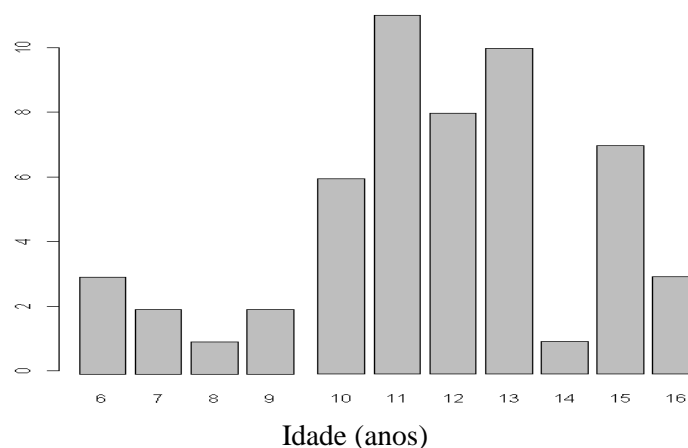


Gráfico 18 - Distribuição da amostra em estudo de acordo com a idade.



1.2.1 Caracterização da amostra estudada com DAE segundo a doença associada

Caracterizando a amostra estudada em função da doença associada a DAE (Tabela 14) pôde constatar-se uma diferença significativa nas raças afetadas por LDCVM e por CMD ($p < 0,05$). A primeira foi afetada por raças de pequeno (< 10 Kg) e médio porte (≥ 10 e ≤ 25 Kg), enquanto os casos de CMD corresponderam exclusivamente a raças de grande porte (> 25 Kg). Por sua vez, o único caso de EA foi representado por um Cão d'Água Português, raça de médio porte. Quanto ao sexo não se constataram diferenças significativas entre as diferentes doenças associadas a DAE, estando todas elas representadas maioritariamente por machos. No que à idade diz respeito constatou-se uma diferença significativa ($p < 0,001$) entre a idade média dos casos de LDCVM (12,2 anos) e de CMD (8,3 anos). No gráfico 19 é ainda perceptível uma maior variação de idades nos casos de CMD e a presença de dois *outliers* na LDCVM correspondentes a 2 cães com 6 e 7 anos (raças CKCS e indeterminada respetivamente). Também se verificaram diferenças significativas entre a média de peso dos casos de CMD (36,0 Kg) e LDCVM (9,0 Kg) para um $p < 0,001$, e entre a média de peso dos casos de EA (25,0 Kg), que é igual ao peso do único caso apresentado, e de LDCVM (9,0 Kg) para um $p < 0,05$. No gráfico 20 pode ainda perceber-se uma maior variação de peso nos casos de CMD comparativamente aos de LDCVM. Identificou-se ainda uma diferença significativa entre o tipo de pelagem dos animais afetados por LDCVM e por CMD, sendo os primeiros maioritariamente de pelagem cerdosa ($n=29$; 54%) e os segundos de pelagem curta ($n=4$; 67%).

Tabela 14 – Caracterização da amostra em estudo de acordo com a doença associada a DAE.

Doença associada a DAE	Raça			Sexo		Idade (anos)*	Peso (Kg)*	Pelagem		
	PP (< 10 Kg)	MP (≥ 10 e ≤ 25 Kg)	GP (> 25 Kg)	F	M			Cu	Co	Ce
LDCVM ($n=47$)	27	20	0	17	30	12,2 \pm 2,2 [6,0-16,0]	9,0 \pm 3,8 [3,0-20,0]	13	5	29
CMD ($n=6$)	0	0	6	1	5	8,3 \pm 2,3 [6,0-11,0]	36,0 \pm 9,2 [27,0-52,0]	4	0	2
EA ($n=1$)	0	1	0	0	1	8	25	0	0	1
Todos ($n=54$)	27	21	6	18	36	11,7 \pm 2,6 [6,0-16,0]	12,3 \pm 9,8 [3,0-52,0]	17	5	32

*média \pm desvio padrão; PP – pequeno porte; MP – médio porte; GP – grande porte; Cu – lisa curta; Co – lisa comprida; Ce – cerdosa;

Gráfico 19 – Distribuição da idade de acordo com a doença associada a DAE.

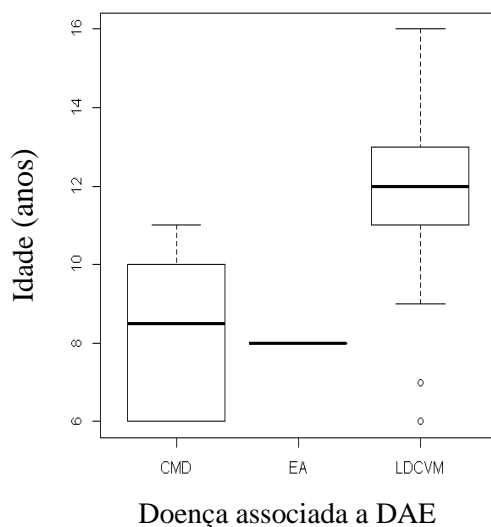
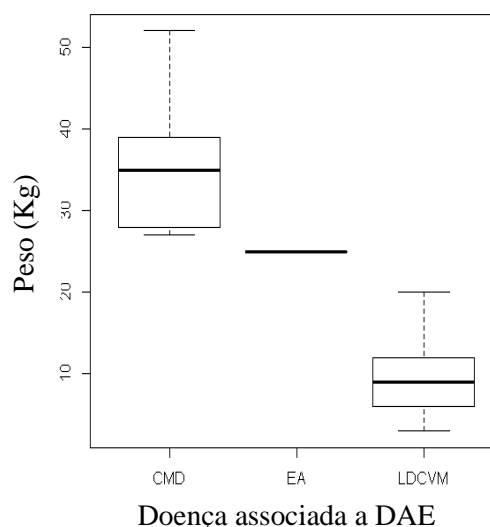


Gráfico 20- Distribuição do peso de acordo com a doença associada a DAE.



Legenda - para cada variável (peso e idade) a barra horizontal representa o valor da mediana e a barra vertical representa o intervalo entre quartis. Os valores 1,5 vezes superiores ao intervalo entre quartis representam valores anómalos (*outliers*) e estão sinalizados por círculos.

3.2.2 Caracterização da amostra estudada com DAE segundo a classe de IC

Realizando a divisão dos animais com DAE em função da classe de IC (NYHA) (Tabela 15) constatou-se que apenas 4% (n=2) se enquadravam na classe I, 30% na classe II e 33% (n=18) quer na classe III, quer na classe IV. Verificou-se ainda que os casos de DAE associados a LDCVM se encontravam divididos entre as classes II, III e IV, estando apenas dois casos inseridos na classe I. Por sua vez a maioria dos casos de CMD encontrava-se na classe IV (n=4) e os restantes na classe II e III (n=1 em cada). O único caso de EA estava incluído na classe IV.

No que respeita ao sexo constatou-se uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre este e a classe de IC estando a classe II maioritariamente representada por fêmeas (n=9; 56%) e as classes III e IV por machos (n=12, 66% e n=16, 89% respetivamente). A classe I está representada por uma fêmea e um macho. Apesar da média da idade ser ligeiramente menor, e a média do peso ligeiramente maior na classe IV de IC, não se verificaram diferenças significativas entre as médias de idade e peso das diferentes classes, sendo estas também muito próximas da média geral (11,7 anos e 12,3 Kg respetivamente) (Tabela 15). Através do gráfico 21 é perceptível uma maior variação do peso na classe IV, e ainda a presença de dois valores *outliers* na classe II correspondentes a um caso de CMD (37 Kg) e outro de LDCVM (17Kg). Ainda no mesmo gráfico, e na classe III, existe também um valor *outlier* correspondente a um canídeo com CMD (27 Kg). No gráfico 22 verifica-se que as classes II,

III e IV apresentam igualmente grande variação de valores relativamente à idade dos animais. Quanto à condição corporal dos animais em estudo verificou-se que a maioria apresentava CC normal (n=37, 69%) e apenas 30% (n=16) estavam magros e um era gordo. Apesar de se verificar que o número de animais magros aumentava com a classe de IC não se constatarem diferenças estatisticamente significativas entre a CC e as diferentes classes de IC.

Tabela 15 - Caracterização da amostra estudada segundo a classe de IC.

Classe de IC (NYHA)	Sexo		Idade (anos)*	Peso (Kg)*	CC			Doença		
	F	M			Ma	N	G	LDCVM	CMD	EA
I (n=2)	1	1	12,0±1,4 [11,0-13,0]	13,5±2,1 [12,0-15,0]	0	2	0	2	0	0
II (n=16)	9	7	12,1±2,7 [6,0-16,0]	10,4,0±7,7 [4,8-37,0]	3	12	1	15	1	0
III (n=18)	6	12	12,0±2,2 [7,0-16,0]	10,3±6,0 [3,0-27,0]	5	13	0	17	1	0
IV (n=18)	2	16	10,7±2,7 [6,0-15,0]	15,9±13,8 [3,5-52,0]	8	10	0	13	4	1
Todos (n=54)	18	36	11,7±2,6 [6,0-16,0]	12,3±9,8 [3,0-52,0]	16	37	1	47	6	1

*média ± desvio padrão; CC – condição corporal; Ma – magro; N – normal; G – gordo;

Gráfico 21 - Distribuição do peso corporal de acordo com a classe de IC.

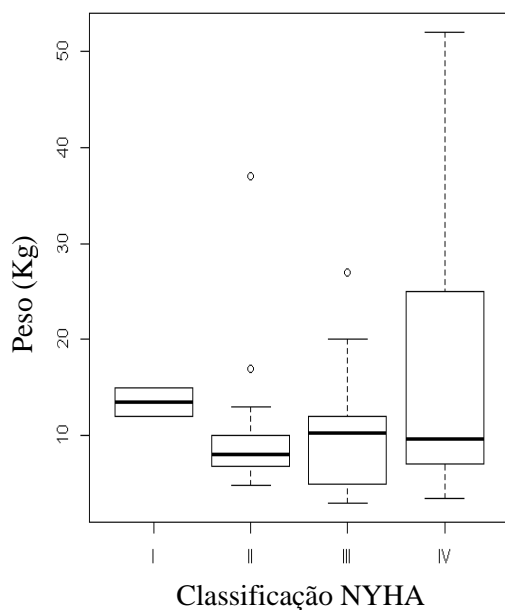
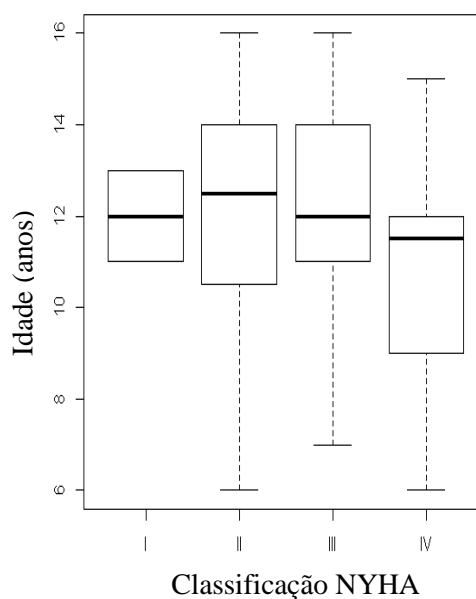


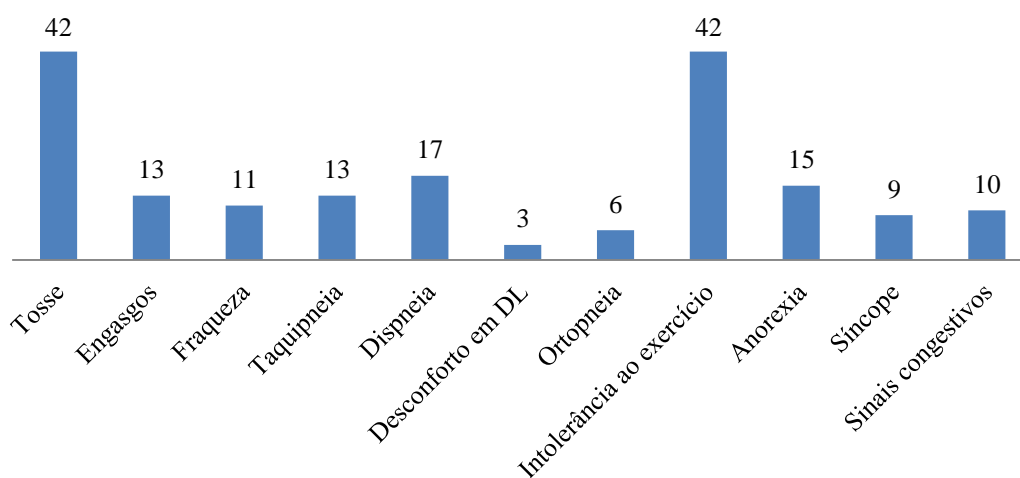
Gráfico 22 - Distribuição da idade de acordo com a classe de IC.



3.3 Sinais clínicos e estímulo iatrotópico da DAE

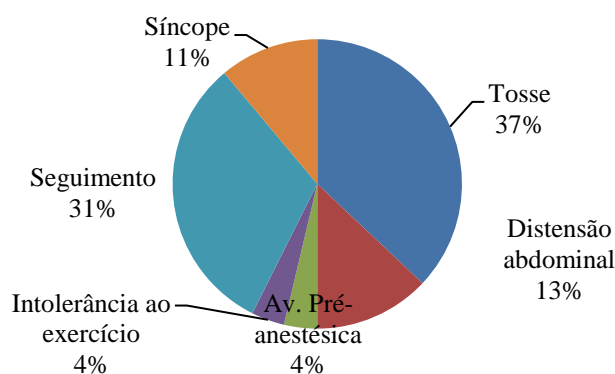
Entre os sinais clínicos apresentados pelos animais estudados com DAE (Gráfico 23) destacam-se a tosse e a intolerância ao exercício, cada um presente em cerca de 78% dos canídeos (n=42). Num patamar inferior encontra-se a dispnéia em cerca de 32% (n=17) dos animais com DAE, e logo a seguir a anorexia (n=15, 28%), a taquipnéia e os engasgos (n=13, 24% cada). Também a fraqueza (n=11, 20%), os sinais clínicos congestivos (n=10, 19%) (ascite, derrame pleural, pericárdico e edema subcutâneo), e a síncope (n=9, 17%) fazem parte da lista de sinais clínicos observados. Por último, e a representar uma minoria dos animais, encontram-se a ortopnéia (n=6, 11%) e o desconforto em decúbito lateral (n=3, 6%).

Gráfico 23 - Distribuição dos sinais clínicos apresentados pela amostra em estudo com DAE.



O principal estímulo iatrotópico (Gráfico 24) da amostra estudada com DAE foi a tosse, representando esta 37% (n=20) dos casos. Por sua vez, 31% (n=17) dos canídeos estudados apresentaram-se a consulta de seguimento, sendo esta a razão considerada para a avaliação cardiológica. A distensão abdominal foi o estímulo iatrotópico de 13% dos animais com DAE (n=7) e a síncope de 11% (n=6). A representar uma minoria das justificações da consulta médico-veterinária estão a intolerância ao exercício e a necessidade de avaliação pré anestésica (n=2, 4% cada).

Gráfico 24 - Estímulos iatrotópicos apresentados pela amostra em estudo com DAE.



3.4 Resultados das principais medições e achados ecocardiográficos e eletrocardiográficos de acordo com as doenças associadas a DAE e as classes de IC

3.4.1 Doenças associadas a DAE

Os resultados revelaram que a média do rácio AE/Ao é ligeiramente maior nos casos de DAE associada a CMD (rácio AE/Ao=2,15) comparativamente aos casos de LDCVM (rácio AE/Ao =1,99) (Tabela 16), no entanto estas diferenças não foram estatisticamente significativas, estando também estes valores muito próximos da média geral (rácio AE/Ao=2,01). O único caso de EA apresentado mostrou um rácio AE/Ao igual a 1,77. No gráfico 25 pode observar-se a presença de dois outliers nos casos de DAE associada a LDCVM (rácio AE/Ao = 3,03 e 3,42).

Os valores indicadores de função miocárdica, como a FS e a SSPE, foram também recolhidos e analisados estando os resultados na tabela 16 e nos gráficos 28 e 27 respetivamente. Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,001$) entre as médias da FS da LDCVM e da CMD (FS= 45,6% e 20,0% respetivamente). Por sua vez o único caso de EA apresentou FS=34%. A média geral foi igual a 42,6%. O gráfico 28 demonstra ainda a presença de um valor de FS *outlier* nos casos de DAE associada a LDCVM (FS=28%). Constatou-se ainda que 51% ($n=24$) dos canídeos com DAE associada a LDCVM apresentavam FS >45%, 47% ($n=22$) deles tinham FS compreendida entre 33 e 45% inclusive, e em apenas 2% ($n=1$) a FS foi menor que 33% (28%). Também foram encontradas diferenças estatisticamente significativas ($p=0,001$) entre as médias da SSPE da CMD (17,5 mm) e da LDCVM (2,7 mm) e ainda entre a CMD (17,5 mm) e a EA (2 mm). Por sua vez a média geral da SSPE foi de 4,4 mm. No gráfico 27 é notável ainda uma maior variação dos valores de SSPE nos casos de CMD comparativamente aos casos de LDCVM.

Relativamente ao grupo de animais com onda P no eletrocardiograma ($n=47$), verificou-se que cerca de 55% ($n=26$) tinham este parâmetro aumentado, indicando DAE. Constatou-se ainda que entre os animais com DAE associada a LDCVM, e com onda P no ECG ($n=44$), apenas 52% ($n=23$) mostraram a duração da onda P aumentada (>0,04 seg.), ao passo que em todos aqueles com DAE associada a CMD, e com onda P ($n=3$), esta estava aumentada (>0,05 seg.). Assim, encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre a média da duração da onda P em casos de CMD (0,06 seg.) e de LDCVM (0,05 seg.). O único caso de EA apresentado não tinha ondas P uma vez que se encontrava em fibrilhação atrial. Por sua vez a média geral da duração da onda P foi igual a 0,05 seg. Constatou-se ainda uma maior variação entre os valores da onda P nos casos de LDCVM comparativamente aos casos de CMD (Gráfico 26).

Os valores da FC foram também recolhidos quer através do ecocardiograma, quer pelo ECG, e analisados (Tabela 16). No entanto, apesar de se verificar que a média da FC (tanto no ECG como no ecocardiograma) foi maior nos casos de DAE associados a CMD, comparativamente aos casos de DAE associados a LDCVM, a diferença entre as suas médias não foi estatisticamente significativa.

Tabela 16 – Valores dos principais parâmetros ecocardiográficos (Rácio AE/Ao; FS, FC e SSPE) e eletrocardiográficos (duração da onda P e FC) em relação à doença associada a DAE.

Doença associada a DAE	Rácio AE/Ao	FS (%)	SSPE (mm)	Duração da onda P no ECG (seg.)	FC (bpm)	
					ECG	Ecoc.
LDCVM (n=47)	1,99±0,42 [1,51-3,42]	45,6±6,7 [28,0-59,0]	2,7±1,3 [1,0-6,0]	0,05±0,01 [0,03-0,08]#	149,5 ±38,8 [100,0-260,0]	145,5±30,1 [100,0-250,0]
CMD (n=6)	2,15±0,41 [1,60-2,76]	20,0±5,1 [14,0-25,0]	17,5±9,1 [9,0-33,0]	0,06±0,01 [0,06-0,07]*	155,0±32,1 [100,0-200,0]	159,8±46,5 [100,0-230,0]
EA (n=1)	1,77	34	2	NA	200	200
Todos (n=54)	2,01±0,42 [1,51-3,42]	42,6±10,5 [14,0-59,0]	4,4±5,6 [1,0-33,0]	0,05±0,01 [0,03-0,08]	151,0±38,1 [100,0-260,0]	148,1±32,6 [100,0-250,0]

Valores apresentados como média ± desvio padrão [mín.-máx.]; NA: Not available; *n=3; #n=44.

Gráfico 25 -Distribuição dos valores do rácio AE/Ao segundo a doença associada a DAE.

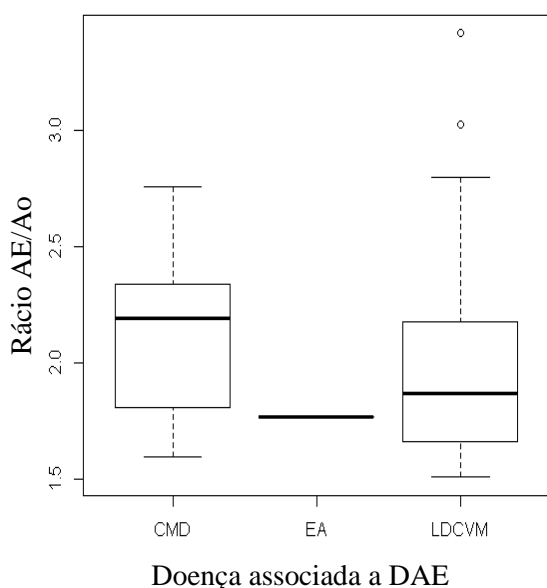


Gráfico 26-Distribuição dos valores da duração da onda P segundo a doença associada a DAE.

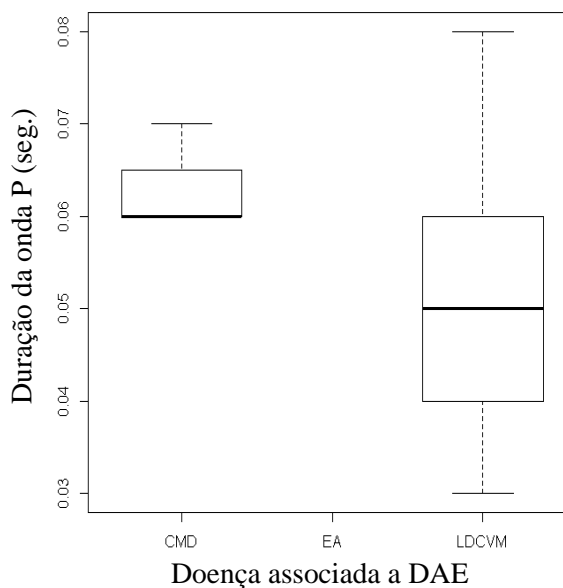


Gráfico 27 - Distribuição dos valores da SSPE segundo a doença associada a DAE.

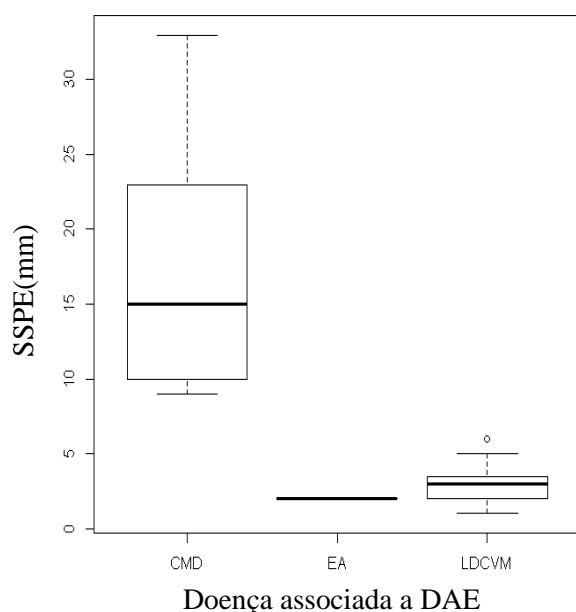
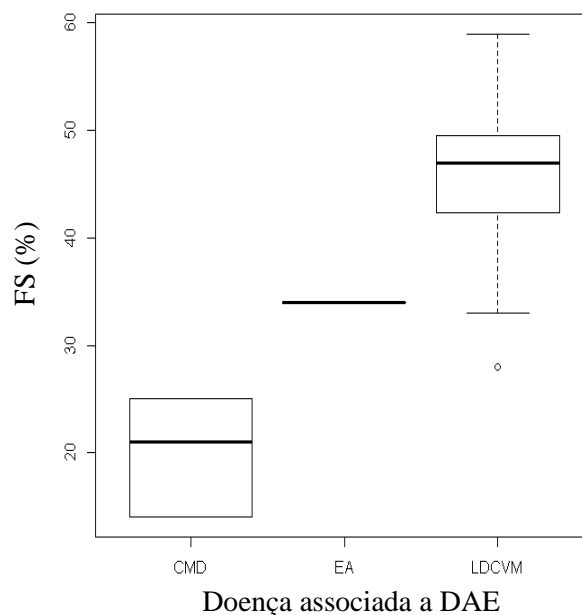


Gráfico 28 - Distribuição dos valores da FS segundo a doença associada a DAE.



3.4.2 Classes de IC

Foram ainda avaliados os principais parâmetros ecocardiográficos e eletrocardiográficos consoante a classe de IC (Tabela 17). Quanto ao rácio AE/Ao constatou-se que este aumentava com a gravidade da IC sendo as diferenças entre as suas médias estatisticamente significativas entre as classes I e IV, II e III, III e IV ($p=0,01$) e ainda entre as classes II e IV ($p=0,001$). No entanto o mesmo não se verificou entre as classes I e II, assim como entre as classes I e III. A classe IV foi aquela que apresentou maior variação de valores do respetivo rácio, e a classe II exibiu ainda um valor *outlier* (rácio AE/Ao=1,81) (Gráfico 29).

No que diz respeito à FS, apesar de se verificar que a sua média foi maior na classe II do que na classe I, e ainda que esta diminuiu progressivamente nas classes III e IV (Tabela 17), não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as suas médias nas diferentes classes. Analisando o gráfico 30 pode perceber-se uma maior variação dos valores de FS na classe IV e ainda a presença de valores *outliers* nas classes II (FS=14%, CMD) e III (FS=23%, CMD; FS=28%, LDCVM). Relativamente à SSPE, e apesar do seu valor médio aumentar com a gravidade da IC, também não se verificaram diferenças estatisticamente relevantes entre as diferentes classes.

Quanto à duração da onda P, também a sua média mostrou um aumento com a gravidade da IC (Tabela 17), no entanto apenas a diferença entre as suas médias nas classes II (0,05 seg.) e IV (0,06 seg.) foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$). Analisando o gráfico 31 é perceptível uma maior variação de valores da duração da onda P na classe III.

A FC foi também avaliada quer no eletrocardiograma, quer através do ecocardiograma. Verificou-se que a média da FC aumenta progressivamente com a gravidade da IC, tanto nas

medições ecocardiográficas como nas eletrocardiográficas, e que as medições eletrocardiográficas, de uma forma geral, mostram valores mais elevados (Tabela 17). Apesar disto apenas se demonstrou uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre as médias da FC nas classes II (FC=133,4 bpm) e IV (FC=166,1 bpm), quando avaliada ecocardiograficamente. Avaliando o gráfico 32 é notável a maior variação de valores da FC na classe IV e ainda a presença de dois valores *outliers* na classe III (FC=190 bpm, LDCVM e 230 bpm, CMD).

Tabela 17 – Valores dos principais parâmetros ecocardiográficos (Rácio AE/Ao; FS, FC e SSPE) e eletrocardiográficos (duração da onda P e FC) em relação à classe de IC (NYHA).

Classe de IC (NYHA)	Rácio AE/Ao	FS (%)	SSPE (mm)	Duração da onda P no ECG (seg.)	FC (bpm)	
					ECG	Ecoc.
I (n=2)	1,55±0,01 [1,54-1,56]	42,0±7,1 [37,0-47,0]	2,0±1,4 [1,0-3,0]	0,04±0,00 [0,04]	120,0 ±0,0 [120,0]	117,5±17,7 [105,0-130,0]
II (n=16)	1,65±0,09 [1,51-1,81]	46,0±10,6 [14,0-58,0]	2,7±1,9 [1,0-9,0]	0,05±0,01 [0,03-0,06]	140,0±26,4 [100,0-180,0]	133,4±14,5 [115,0-170,0]
III (n=18)	2,00±0,20 [1,63-2,40]	43,9±8,6 [23,0-54,0]	4,2±4,9 [1,0-23,0]	0,05±0,01 [0,04-0,08]	150,6±31,2 [100,0-200,0]	146,7±28,5 [120,0-230,0]
IV (n=18)	2,38±0,46 [1,60-3,42]	38,2±11,5 [14,0-59,0]	6,3±7,9 [1,0-33,0]	0,06±0,01 [0,04-0,07]	164,4±50,3 [100,0-260,0]	166,1 ±40,5 [100,0-250,0]
Todos (n=54)	2,01±0,42 [1,51-3,42]	42,6±10,5 [14,0-59,0]	4,4±5,6 [1,0-33,0]	0,05±0,01 [0,03-0,08]	151,0±38,1 [100,0-260,0]	148,1±32,6 [100,0-250,0]

Valores apresentados como média ± desvio padrão [mín.-máx.]

Gráfico 29 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao segundo as classes de IC.

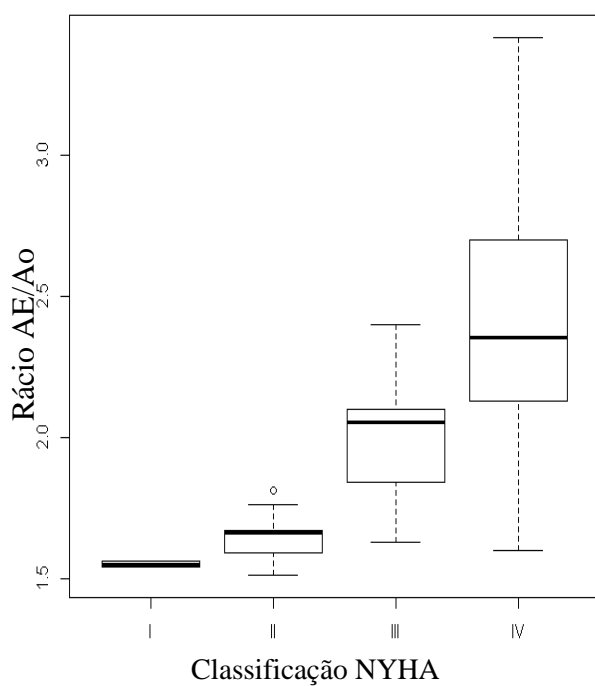


Gráfico 30 - Distribuição dos valores da FS segundo as classes de IC.

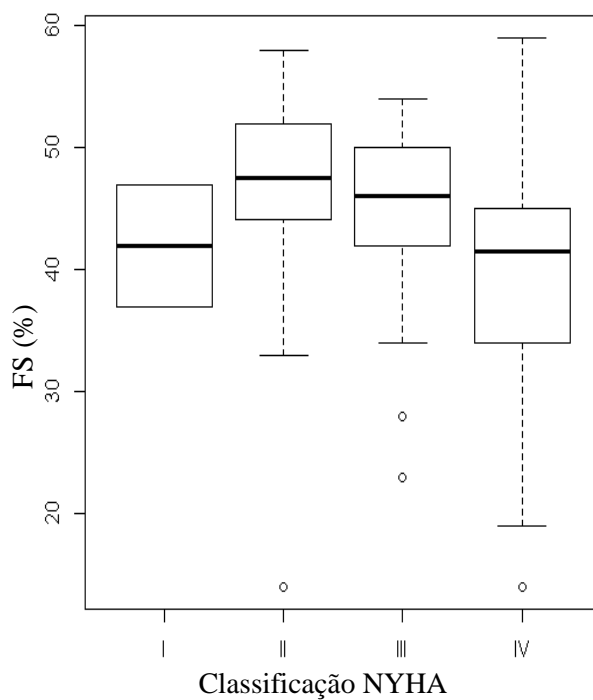


Gráfico 31 Distribuição dos valores da duração da onda P segundo as classes de IC.

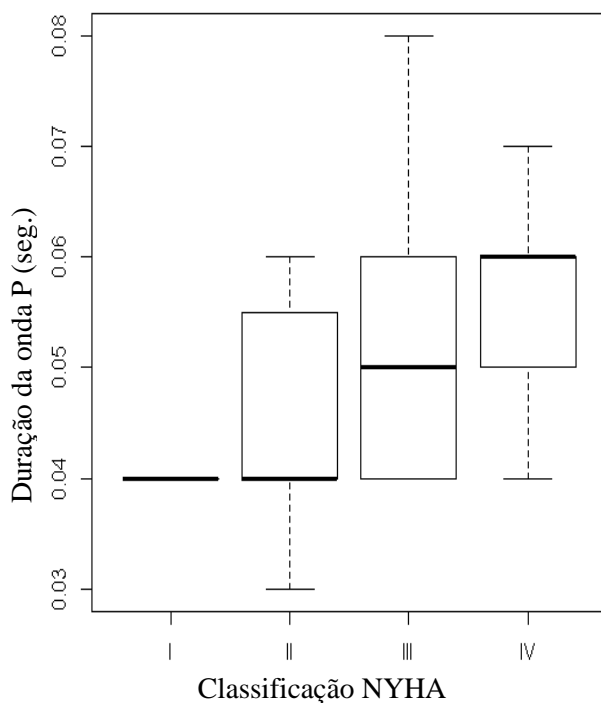
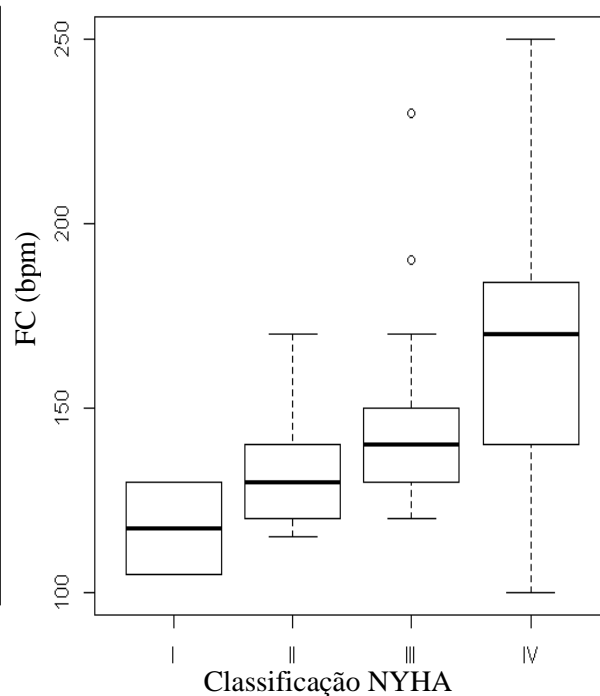


Gráfico 32 - Distribuição dos valores da FC (ecocardiograma) segundo as classes de IC.



3.5 Relação entre a gravidade de DAE (rácio AE/Ao) e outros parâmetros

Separando os animais estudados com DAE de acordo com classes de rácio AE/Ao (Gráfico 33) pôde verificar-se o seguinte: cerca de 54% (n=29) deles apresentavam o rácio AE/Ao entre 1,5 e 2 exclusive; 35% (n=19) encontravam-se entre 2 (inclusive) e 2,5 (exclusive); 7% (n=4) apresentava o referido rácio entre 2,5 (inclusive) e 3 (exclusive); e os restantes 4% (n=2) tinham o rácio maior ou igual a 3. Nenhum dos parâmetros a seguir mencionados (idade, peso, sexo, presença de tosse, intensidade do sopro cardíaco, FS, FE, SSPE, espessamento dos folhetos da VM e a duração da onda P no ECG) apresentou diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes classes de rácio AE/Ao. Por outro lado, a presença de prolapso da VM mostrou-se estatisticamente diferente ($p < 0,001$) entre as diferentes classes de rácio AE/Ao. Avaliando o gráfico 34 pode verificar-se que a proporção de animais com PVM aumenta com a gravidade da DAE, ou seja, com o rácio AE/Ao, em que nenhum animal com rácio AE/Ao entre 1,5 e 2 exclusive apresenta PVM e todos aqueles com o referido rácio ≥ 3 têm PVM.

Gráfico 33 - Distribuição dos animais com DAE de acordo com o rácio AE/Ao.

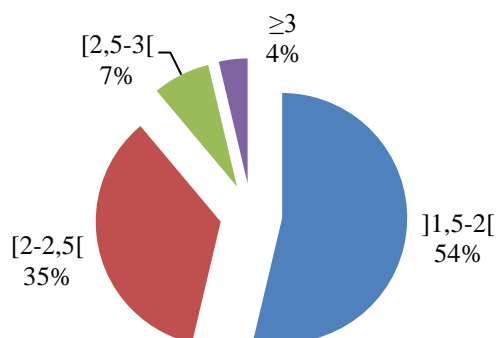
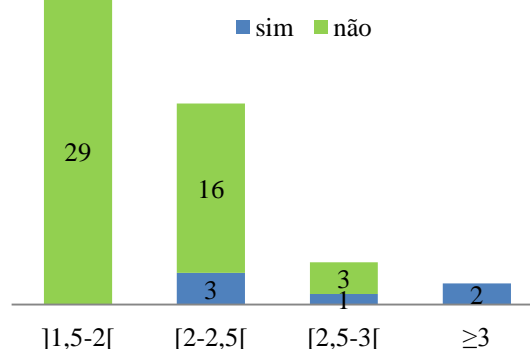


Gráfico 34 - Distribuição dos animais com prolapso da VM de acordo com a classe de rácio AE/Ao

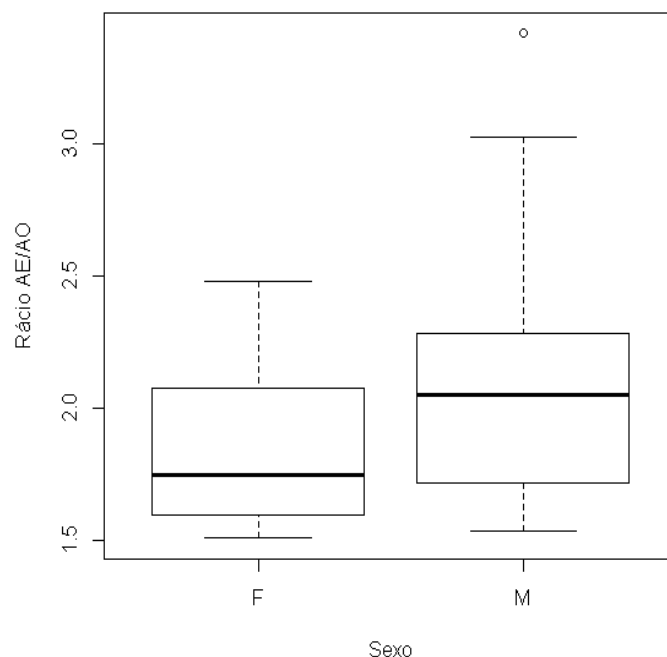


3.5.1 Relação entre a gravidade de DAE e parâmetros epidemiológicos

Investigou-se a existência ou não de correlação entre o rácio AE/Ao e a idade e o peso, da amostra em estudo com DAE, tendo-se verificado a inexistência de correlações estatisticamente significativas entre estes parâmetros.

Ao estudar a relação entre o rácio AE/Ao e o sexo constatou-se uma diferença significativa entre as medianas do rácio AE/Ao dos machos e das fêmeas (rácio AE/Ao=2,06 e 1,75 respetivamente) ($p < 0,05$). Avaliando o gráfico 35 pode ainda verificar-se que os machos apresentam maior dispersão de valores do rácio AE/Ao, e pode identificar-se a existência de um valor *outlier*, no grupo dos machos, correspondente a um rácio AE/Ao=3,42.

Gráfico 35 – Distribuição dos valores do rácio AE/Ao consoante o sexo do animal.



3.5.2 Relação entre a gravidade de DAE, a tosse e a intensidade do sopro cardíaco

Constatou-se que a diferença entre as medianas do rácio AE/Ao dos animais com e sem tosse (rácio AE/Ao=2,02 e 1,67 respetivamente) eram estatisticamente significativas ($p < 0,05$). Ao avaliar o gráfico 36 pode constatar-se uma maior dispersão de valores do rácio AE/Ao entre o grupo de animais com tosse, comparativamente àqueles sem tosse. É também notável a presença de um valor *outlier* entre o grupo de animais sem tosse (rácio AE/Ao=2,76), e dois entre o grupo com tosse (rácio AE/Ao=3,03 e 3,42).

Relativamente à intensidade do sopro cardíaco não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre as médias do rácio AE/Ao dos diferentes graus de intensidade. Estudando o gráfico 37 nota-se que as medianas dos grupos de animais com sopro de grau I e IV são as mais elevadas, apresentando estes também maior dispersão de valores do rácio AE/Ao. Nos grupos de animais com sopro de grau II, IV e V encontram-se ainda valores *outliers* (rácio AE/Ao=2,7; 3,42 e 3,03 respetivamente).

Gráfico 36 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao consoante a presença de tosse.

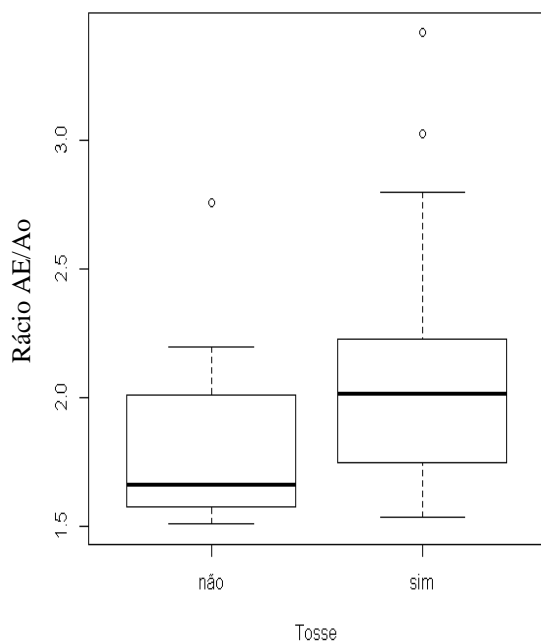
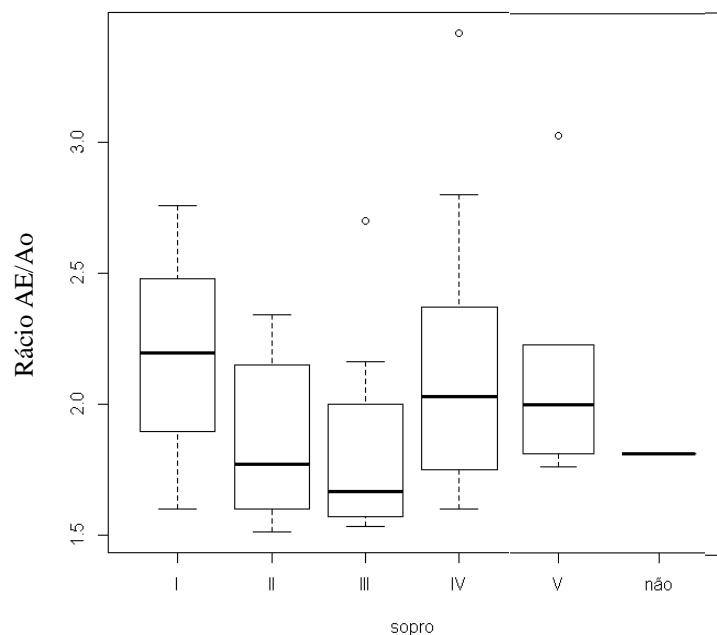


Gráfico 37 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao consoante a intensidade do sopro.



3.5.3 Relação entre a gravidade de DAE e parâmetros ecocardiográficos

Avaliando o rácio AE/Ao com parâmetros da função miocárdica obtidos em modo M verificou-se a existência de uma correlação negativa entre a fração de encurtamento e o rácio AE/Ao ($r = -0,30$; $p < 0,05$), assim como entre este último e a fração de ejeção ($r = -0,33$; $p < 0,05$). Por seu turno a SSPE mostrou uma correlação positiva com o rácio AE/Ao ($r = 0,32$; $p < 0,05$).

Ao estudar-se a relação entre a FC obtida quer ecocardiograficamente, quer eletrocardiograficamente, e o rácio AE/Ao não se encontrou uma correlação estatisticamente significativa entre os referidos parâmetros.

Avaliando alguns parâmetros obtidos através do modo 2D verificou-se uma diferença estatisticamente significativa entre as medianas do rácio AE/Ao dos animais com e sem prolapso da valva mitral (folheto septal) (rácio AE/Ao= 2,59 e 1,81 respetivamente) ($p < 0,001$). Calcularam-se ainda as médias do rácio AE/Ao para os animais sem espessamento dos folhetos da VM ($n=7$; rácio AE/Ao=2,10), com espessamento apenas de um dos folhetos da VM ($n=7$; rácio AE/Ao=1,59), e para aqueles com espessamento dos dois folhetos ($n=40$; rácio AE/Ao=2,06). Verificou-se que as diferenças entre as médias do rácio AE/Ao dos animais com espessamento de um, ou dos dois folhetos da valva mitral foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$). No entanto o mesmo não se constatou entre os animais sem espessamento dos folhetos da VM e aqueles com espessamento de um ou dos dois folhetos. Avaliando o gráfico 38 verifica-se ainda a existência de dois valores *outliers* (rácio

AE/Ao=3,03 e 3,42) entre o grupo de animais com ambos os folhetos da valva mitral espessados.

Gráfico 38 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao consoante o espessamento dos folhetos da VM.

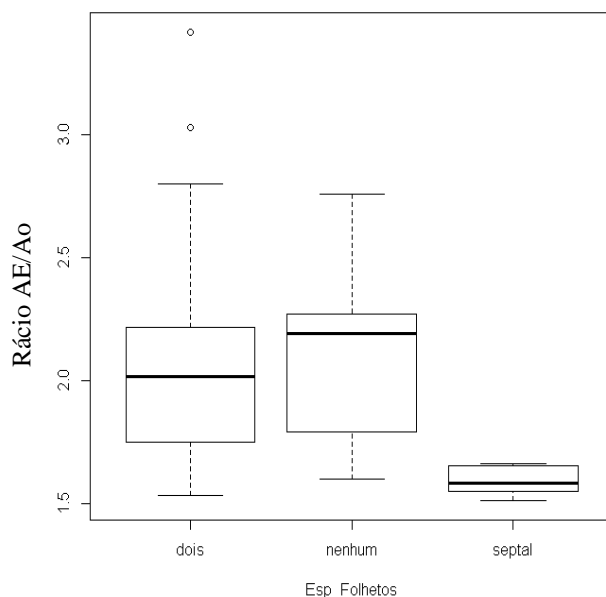
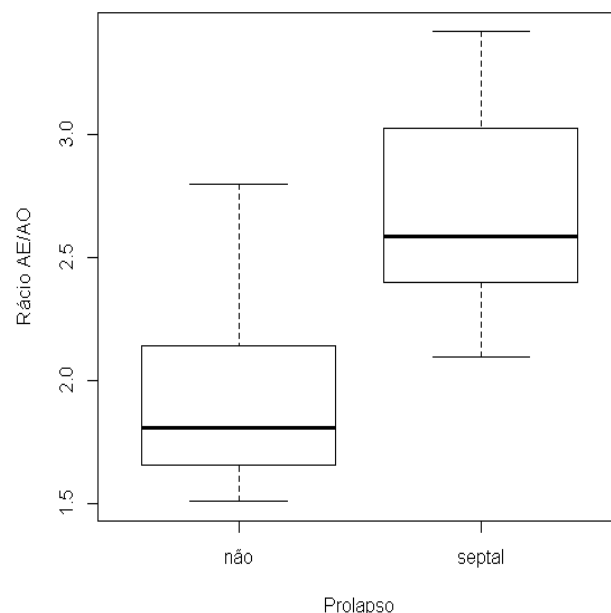


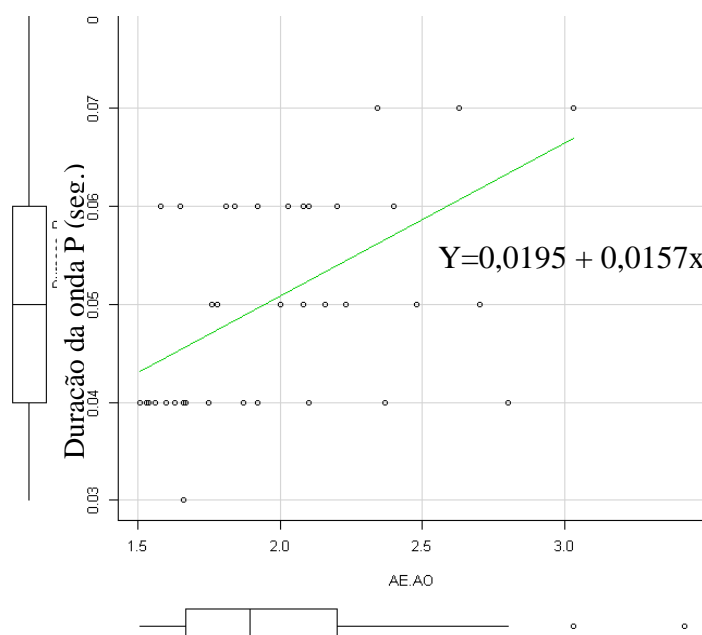
Gráfico 39 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao consoante a presença de prolapso da VM



3.5.4 Relação entre a gravidade de DAE e a duração da onda P no ECG

Constatou-se a existência de uma correlação positiva entre o rácio AE/Ao e a duração da onda P no ECG ($r=0,55$; $p < 0,001$). Além disso calculou-se a função para a reta de regressão linear entre estes dois parâmetros ($Y=0,0195 + 0,0157x$), o qual permite a extrapolação de valores (Gráfico 40).

Gráfico 40 - Distribuição dos valores da duração da onda P no ECG consoante o rácio AE/Ao e respetiva reta de regressão linear.



3.6 Resultados da concentração plasmática de NT-proBNP

Foram sujeitos à medição da concentração plasmática de NT-proBNP 30 animais com LDCVM, 10 deles sem DAE (rácio AE/Ao $\leq 1,5$), 10 com DAE ligeira a moderada (rácio AE/Ao $>1,5$ e ≤ 2) e 10 com DAE grave (rácio AE/Ao >2). As amostras foram todas processadas em duplicado, tendo-se verificado uma diferença, entre o 1º e o 2º valores obtidos, de aproximadamente 6 %. Os resultados mostraram que a média da concentração plasmática do referido biomarcador foi $432,29 \pm 419,78$ pmol/L, com um mínimo igual a 27,45 pmol/L, e um máximo igual a 1735,70 pmol/L. Através do gráfico 41 pode constatar-se que 21 dos animais (70%) apresentaram concentração plasmática de NT-proBNP menor que 500 pmol/L e que apenas um deles a tinha maior que 1500 pmol/L. Através do gráfico 42 pode ainda perceber-se a existência de um valor *outlier* (1735,70 pmol/L).

Gráfico 41 - Histograma referente à distribuição da concentração plasmática do NT-proBNP.

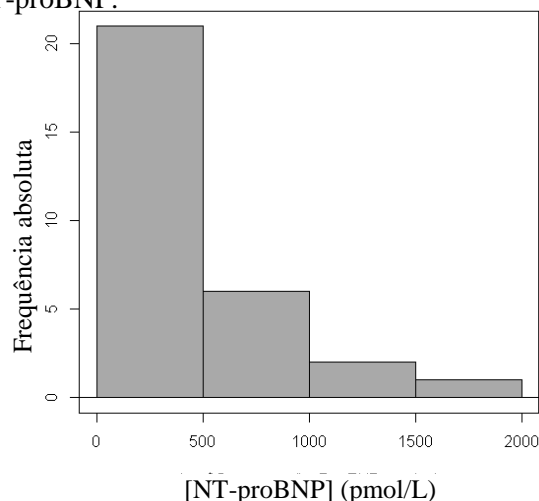
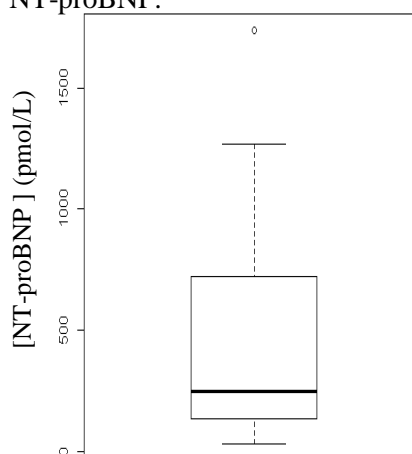


Gráfico 42 - Caixa de bigodes referente à distribuição da concentração plasmática do NT-proBNP.

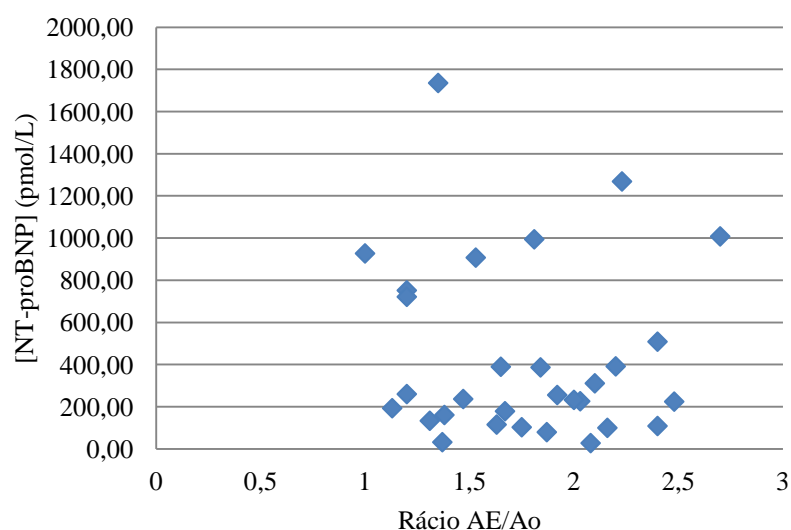


De acordo com o intervalo de referência considerado normal (48,38 a 273,97 pmol/L) para a concentração plasmática de NT-proBNP, apresentado pelo teste ELISA realizado, verifica-se que 17 dos canídeos (57%) analisados apresentam valores abaixo do limite superior de referência ($< 273,97$ pmol/L), sendo que dois deles têm o seu valor mesmo abaixo do limite inferior ($< 48,38$ pmol/L). No entanto, as condições de manejo do presente estudo e aquelas sugeridas não corresponderam na totalidade. De facto as amostras de sangue colhidas para análise do NT-proBNP não foram colocadas em tubos com inibidor de protease, nem foram imediatamente centrifugadas e congeladas após a sua recolha. Desta forma existe a possibilidade de ter ocorrido degradação do referido biomarcador no período de tempo que medeia entre a colheita de sangue e sua centrifugação, e o congelamento do plasma, pelo que os resultados podem estar alterados, com valores inferiores aos reais (Collins et al., 2010).

3.6.1 Relação entre a [NT-proBNP] e o rácio AE/Ao

A correlação entre as alterações imagiológicas, e a concentração plasmática de NT-proBNP, suscita curiosidade uma vez que estes estão diretamente relacionados com a gravidade da IC crónica (Takemura et al., 2009). Desta forma, no gráfico 43 pode observar-se a distribuição dos valores da concentração plasmática do NT-proBNP de acordo com o rácio AE/Ao. Não se encontrou qualquer correlação estatisticamente significativa entre estes dois parâmetros.

Gráfico 43 - Distribuição dos valores da concentração plasmática do NT-proBNP de acordo com o rácio AE/Ao

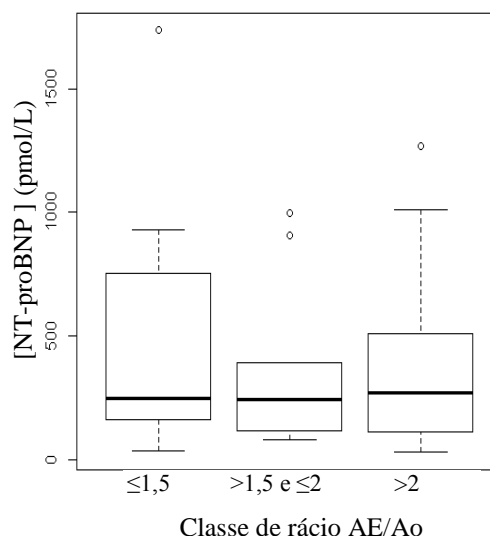


Foram ainda calculadas as médias da concentração plasmática do NT-proBNP de acordo com a classe de rácio AE/Ao (Tabela 18) e verificou-se que os animais sem DAE (rácio AE/Ao $\leq 1,5$) apresentavam a média maior do que aqueles com DAE (rácio AE/Ao $> 1,5$ e ≤ 2 ; e ainda ≥ 2). Constatou-se ainda que as diferenças entre as médias da concentração plasmática do NT-proBNP das várias classes de DAE não eram estatisticamente significativas. Através do gráfico 44 é perceptível a existência de valores *outliers* em todas as classes de DAE. Na classe de rácio AE/Ao $\leq 1,5$ o *outlier* corresponde a um valor igual a 1735,70 pmol/L, na classe $> 1,5$ e ≤ 2 existem dois outliers relativos aos valores 907,35 e 994,12 pmol/L, ao passo que na classe ≥ 2 o outlier diz respeito ao valor 1268,65 pmol/L. É notável ainda que a classe de rácio AE/Ao $> 1,5$ e ≤ 2 é aquela que apresenta menor dispersão de valores.

Tabela 18 - Valores da concentração plasmática de NT-proBNP consoante a classe de rácio AE/Ao.

Classe de rácio AE/Ao	Concentração plasmática de NT-proBNP (pmol/L)
≤1,5 (n=10)	515,22±528,03 [31,89-1735,70]
>1,5 e ≤2 (n=10)	364,23±327,93 [79,53-994,12]
≥2 (n=10)	417,42±410,4 [27,45-1268,60]
Total (n=30)	432,29±419,78 [27,45-1735,70]

Gráfico 44 - Distribuição da concentração plasmática de NT-proBNP consoante a classe de rácio AE/Ao.



3.6.2 Relação entre a concentração plasmática de NT-proBNP e outros parâmetros

Não se verificou a existência de qualquer correlação estatisticamente significativa entre a concentração plasmática de NT-proBNP e a idade, o peso, a fração de encurtamento, a fração de ejeção, a SSPE e a duração da onda P no ECG da amostra de canídeos avaliada. Também as diferenças entre as médias ou medianas da concentração do referido biomarcador relativamente ao sexo, à intensidade do sopro cardíaco e à presença de prolapso da VM não foram estatisticamente significativas.

3.7 Determinação do poder discriminativo da duração da onda P no ECG e do NT-proBNP na detecção de DAE

Utilizando a totalidade dos animais utilizados neste estudo que apresentavam onda P no ECG (n=57, 47 com DAE e 10 de controlo sem DAE) determinou-se a curva ROC para a duração da onda P no ECG (Gráfico 45). Verificou-se que a área abaixo da curva foi de 78,83% (com um intervalo de confiança de 95%) o que indica que é preferível utilizar a duração da onda P no ECG para determinar se o cão tem DAE do que fazê-lo aleatoriamente. Constatou-se ainda que o valor *cut-off* igual a 0,045 seg. apresenta uma sensibilidade igual a 55,3% [40,4%-70,2%], e uma especificidade igual a 100% (Gráfico 45).

Através da amostra de canídeos utilizada para a determinação das concentrações plasmáticas de NT-proBNP (n=30, 20 com DAE e 10 de controlo sem DAE) determinou-se também a curva ROC para o NT-proBNP (Gráfico 46). Verificou-se que a área abaixo da curva foi de 55% (com um intervalo de confiança de 95%) o que descarta a hipótese de ser preferível utilizar a concentração plasmática de NT-proBNP para determinar se o cão tem DAE associada a LDCVM, do que fazê-lo aleatoriamente. Constatou-se ainda que o valor *cut-off* igual a 615,0 pmol/L apresenta uma sensibilidade igual a 80% [60%-95%], e uma especificidade igual a 40% [10%-70%]. Por outro lado, o valor *cut-off* igual a 124,4 pmol/L apresenta uma sensibilidade igual a 30% [10%-50%], e uma especificidade igual a 90% [70%-100%] (Gráfico 46).

Gráfico 45 - Curva ROC para a duração da onda P no ECG.

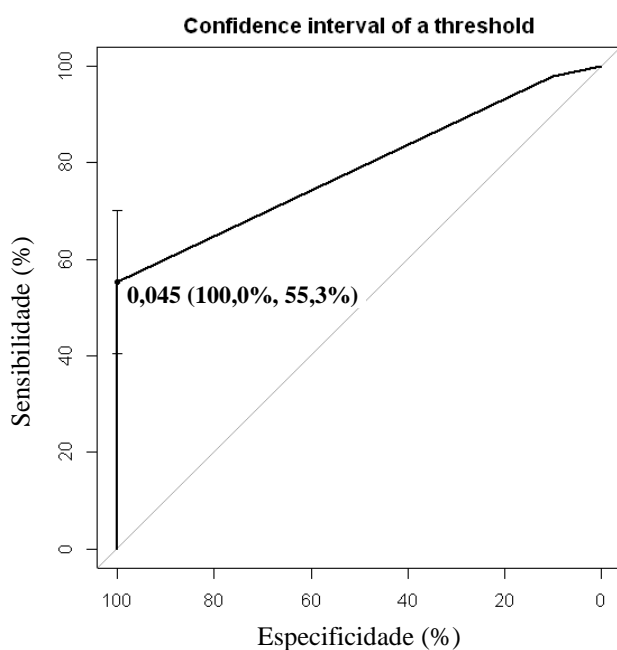
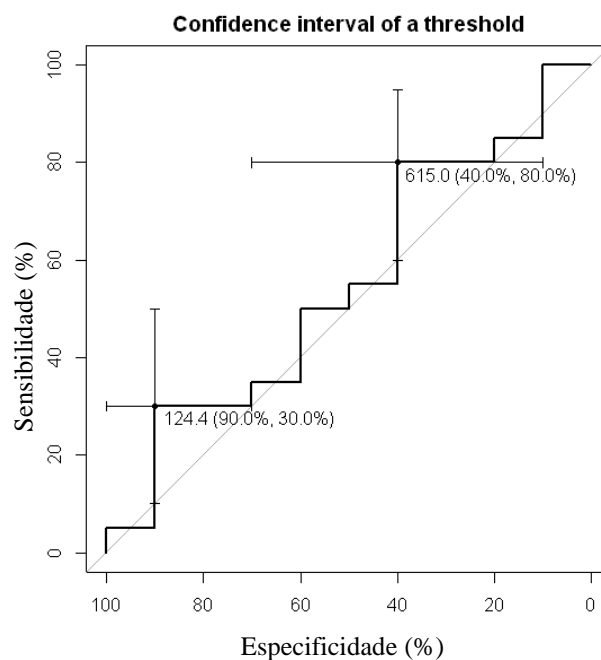


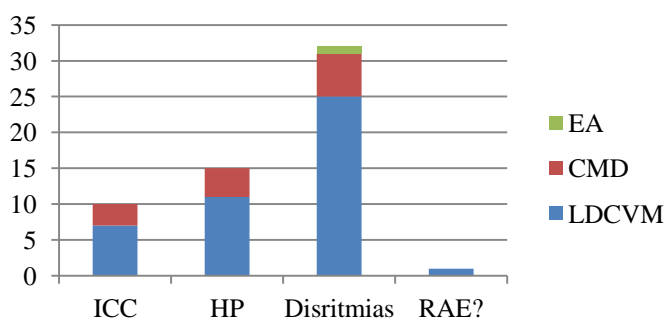
Gráfico 46 - Curva ROC para a [NT-proBNP].



3.8 Complicações da DAE

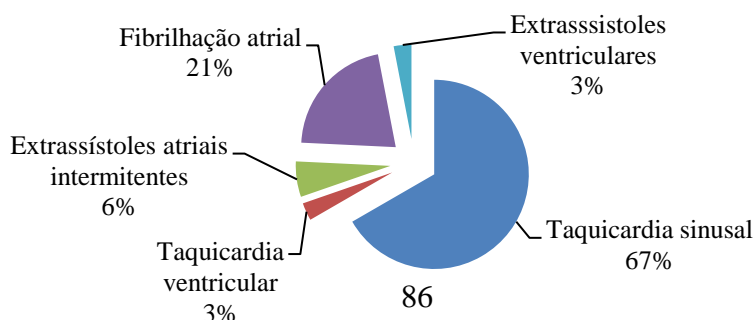
Entre as complicações de DAE diagnosticadas na amostra estudada (n=54) há a apontar a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), a hipertensão pulmonar (HP), as disritmias e ainda uma possível rotura atrial esquerda (RAE) (Gráfico 47). No total constatou-se que 63% (n=34) dos canídeos da amostra estudada com DAE apresentava complicações da mesma, no momento da consulta médico-veterinária. Aqui as disritmias (taquicardia sinusal, taquicardia ventricular, extrassístoles atriais, extrassístoles ventriculares e fibrilhação atrial) ocuparam um lugar privilegiado estando presentes em cerca de 61% dos casos de DAE (n=33). Em segundo lugar encontra-se a HP presente em 28% (n=15) dos animais e logo a seguir a ICC diagnosticada em 19% (n=10) dos canídeos com DAE. Cerca de 13% dos animais apresentavam fibrilhação atrial (n=7). Existe ainda um caso de LDCVM suspeito de ter desenvolvido RAE.

Gráfico 47 - Distribuição das complicações diagnosticadas na amostra de estudo com DAE.



Avaliando separadamente as disritmias (Gráfico 48) verificou-se que as arritmias supraventriculares predominaram (n=31; 96%). A taquicardia sinusal ocupou um lugar privilegiado, sendo responsável por 67% (n=22) das disritmias diagnosticadas, seguindo-se a FA encarregue por 21% (n=7) do total das disritmias. Uma vez que a taquicardia sinusal pode ser resultado apenas do medo, agitação e ansiedade da consulta, se descartarmos a sua presença verifica-se que a FA se torna na disritmia mais comum da DAE, passando a responsabilizar-se por 64% (n=7) de todas as disritmias (n=11). Além destas, também se detetaram, mas em menor proporção, extrassístoles atriais intermitentes (n=2), extrassístoles ventriculares associadas a FA (n=1) e taquicardia ventricular (n=1).

Gráfico 48 - Distribuição das disritmias detetadas na amostra estudada com DAE.



3.8.1 Caracterização da amostra estudada com complicações de DAE

Fazendo referência às doenças associadas a DAE constata-se que todos os animais com CMD apresentavam já complicações da DAE (Tabela 19). Todos eles tinham disritmias (metade das quais correspondiam a FA), e metade tinha já desenvolvido HP e ICC. Relativamente aos casos de LDCVM 27 deles (57%) exibiam complicações sendo que 4 (9%) apresentavam simultaneamente ICC, HP e disritmias. O único caso de EA reportado apresentava FA.

Relativamente aos canídeos diagnosticados com ICC (n=10) verificou-se que 3 deles apresentavam CMD e os restantes (n=7) sofriam de LDCVM (Tabela 19). Desta forma, 50% (n=3) dos canídeos diagnosticados com CMD (n=6) apresentavam já ICC no momento da consulta, ao passo que apenas 15% (n=7) dos canídeos com LDCVM (n=47) a tinham desenvolvido. Apesar do macho ter sido o sexo mais prevalente (n=8, 80%), não se verificaram diferenças significativas quanto ao sexo entre os animais com e sem ICC. A idade média dos animais com ICC foi $10,1 \pm 2,8$ anos e as diferenças entre as medianas de idade dos animais com e sem ICC (11 e 12 anos respetivamente) não foram estatisticamente significativas. Por sua vez constatou-se que o peso médio foi $18,2 \pm 11,0$ Kg e que existiam diferenças estatisticamente significativas entre as medianas de peso dos canídeos com e sem ICC (13,85 e 8,5 Kg respetivamente) ($p < 0,05$). O rácio AE/Ao médio dos animais com ICC correspondeu a $2,21 \pm 0,42$, ao passo que aqueles sem ICC apresentaram um rácio AE/Ao médio de $1,96 \pm 0,41$, no entanto as diferenças entre as medianas dos animais com e sem ICC (rácio AE/Ao=2,20 e 1,81 respetivamente) não foram estatisticamente significativas ($p=0,06603$), apesar do valor de p se encontrar muito próximo de 0,05. No gráfico 49 é ainda perceptível a presença de dois valores *outliers* no grupo de animais sem ICC (rácio AE/Ao=3,03 e 3,42) correspondentes a dois canídeos com LDCVM.

No que há hipertensão pulmonar diz respeito verificou-se que 11 (73%) dos animais apresentavam LDCVM e os restantes (n=4, 27%) CMD (Tabela 19). Desta forma 67% dos canídeos com DAE associada a CMD apresentavam já HP ao passo que apenas 23% daqueles com LDCVM a tinham desenvolvido. Também aqui os machos foram mais prevalentes que as fêmeas correspondendo a 80% (n=12) dos casos de HP, no entanto as diferenças de sexo entre os animais com e sem HP não foram estatisticamente significativas. Quanto à idade e ao peso verificou-se uma média de $11,0 \pm 2,93$ anos e $17,2 \pm 14,1$ Kg respetivamente, no entanto também aqui as diferenças entre as medianas dos animais com e sem HP (11 anos e 12 Kg; 12 anos e 9 Kg respetivamente) não foram estatisticamente significativas. Aqui a média do rácio AE/Ao correspondeu a $2,27 \pm 0,57$ e as diferenças entre as medianas dos canídeos com e sem HP (rácio AE/Ao=2,20 e 1,81 respetivamente) (Gráfico 50) mostraram-se estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

Quanto aos animais com DAE e disritmias constatou-se que 78% (n=25) deles apresentavam LDCVM, 19% (6) tinham CMD e um deles sofria de EA (Tabela 19). Desta forma se constata que todos os animais com CMD e EA tinham já desenvolvido disritmias, tal como 53% daqueles com LDCVM. Igualmente aqui os machos foram o género mais prevalente (n=21, 66%), no entanto também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas quanto ao sexo entre os animais com e sem disritmias. Quanto à idade, ao peso e ao rácio AE/Ao verificou-se uma média de $11,3 \pm 2,7$ anos, $13,8 \pm 12,2$ Kg e rácio AE/Ao= $2,04 \pm 0,45$ respetivamente, no entanto também aqui as diferenças entre as medianas dos animais com e sem disritmias (11anos, 9,7 Kg, rácio AE/Ao=1,96 e 12,5 anos, 9,5 Kg, rácio AE/Ao=1,83 respetivamente) (Gráfico 51) não foram estatisticamente significativas. Ao avaliar-se a fibrilhação atrial isoladamente surgem algumas conclusões diferentes relativamente às disritmias em geral. Metade dos casos de CMD encontrava-se em FA no momento da consulta médico-veterinária, assim como o único caso de EA e 6% (n=3) daqueles com LDCVM. Além disso todos os animais com FA eram do sexo masculino, apesar das diferenças entre os género dos casos com e sem FA continuar a não ser significativa. Aqui a diferença entre as medianas do peso dos animais com e sem FA (25 e 9 Kg respetivamente) mostrou-se estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no entanto o mesmo continuou a não se verificar relativamente ao rácio AE/Ao. No gráfico 52 pode notar-se ainda a presença de um valor *outlier* tanto no grupo de animais sem FA (rácio AE/Ao=3,03) como naquele com FA (rácio AE/Ao=3,42). O único animal suspeito de ter sofrido rotura atrial esquerda apresentava LDCVM, era do sexo masculino, com 12 anos, 5,5 Kg e um rácio AE/Ao=2,70.

Tabela 19 – Caracterização da amostra com complicações de DAE quanto à doença associada a DAE, sexo, idade, peso e rácio AE/Ao.

Compl.	Rácio AE/Ao	Idade (anos)	Peso (Kg)	Doença associada a DAE			Sexo	
				CMD	LDCVM	EA	M	F
ICC (n=10)	$2,21 \pm 0,42$ [1,6-2,8]	$10,1 \pm 2,8$ [6,0-13,0]	$18,2 \pm 11,0$ [8,0-39,0]	3	7	0	8	2
HP (n=15)	$2,27 \pm 0,57$ [1,51-3,42]	$11,0 \pm 2,93$ [6,0-16,0]	$17,2 \pm 14,1$ [4,0-52,0]	4	11	0	12	3
Disritmias (n=32)	$2,04 \pm 0,45$ [1,51-3,42]	$11,3 \pm 2,7$ [6,0-16,0]	$13,8 \pm 12,2$ [3,1-52,0]	6	25	1	21	11
FA (n=7)	$2,30 \pm 0,62$ [1,60-3,42]	$9,86 \pm 2,8$ [6,0-13,0]	$22,1 \pm 10,7$ [9,4-39,0]	3	3	1	7	0
RAE (n=1)	2,70	12	5,5	0	1	0	1	0

Gráfico 49 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao segundo a presença de ICC.

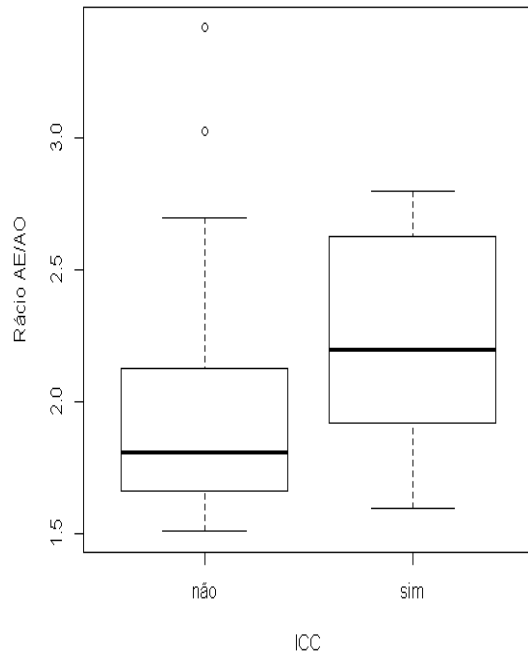


Gráfico 50 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao segundo a presença de HP.

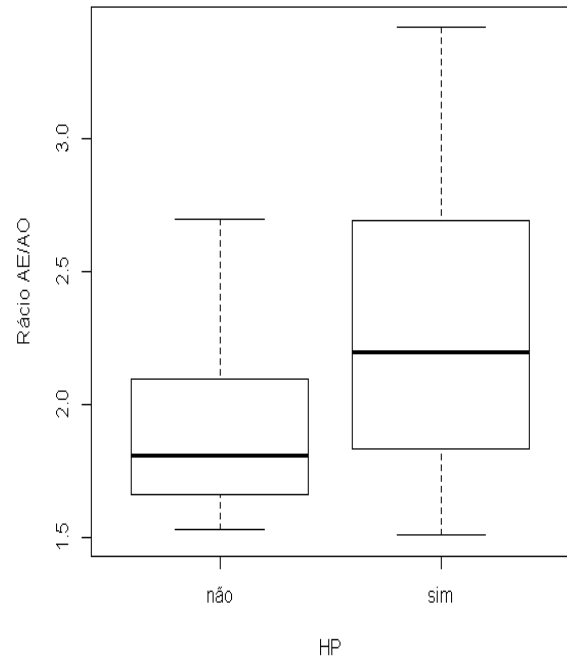


Gráfico 51 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao segundo a presença de disritmias.

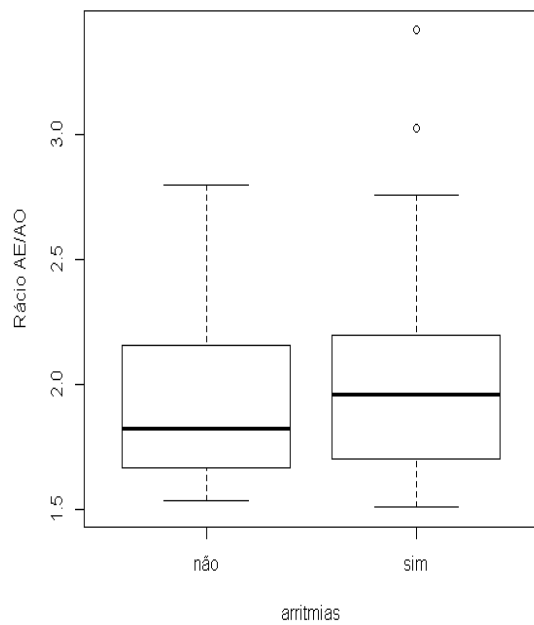
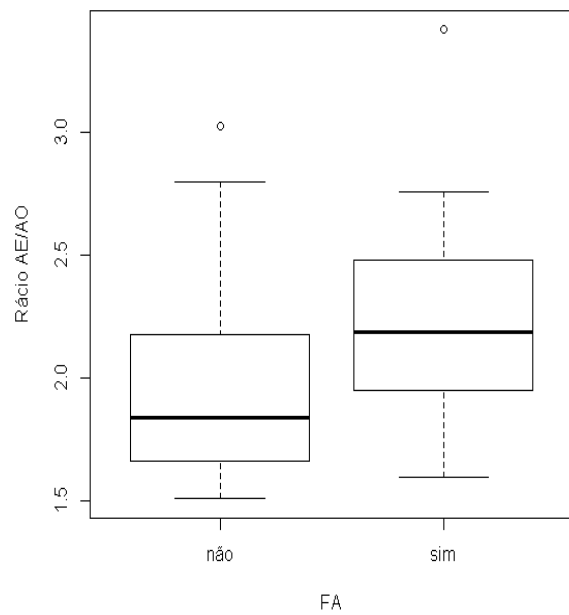


Gráfico 52 - Distribuição dos valores do rácio AE/Ao segundo a presença de FA.



4. Discussão dos resultados

A dilatação atrial esquerda (DAE) foi considerada uma alteração morfológica cardíaca muito prevalente na população canina diagnosticada com cardiopatia e apresentada à consulta de cardiologia, do IVP e do Hospital Escolar da FMV-UTL, representando cerca de 44% destes canídeos.

As doenças associadas a DAE encontradas neste estudo clínico parecem estar de acordo com os dados encontrados na literatura. De facto, verificou-se uma maior prevalência de doenças cardíacas adquiridas (LDCVM e CMD) associadas a DAE, ao invés das doenças cardíacas congénitas aqui apenas representadas pela EA. A LDCVM compreendeu a principal doença cardíaca associada a DAE, seguindo-se a CMD e, em terceiro plano, a doença cardíaca congénita, à semelhança do estudo levado a cabo por Guglielmini et al. (2000). No entanto, comparativamente ao estudo de Guglielmini et al. (2000), aqui a LDCVM mostrou um maior predomínio (98% em contraste com 58,5%). Isto poderá ser reflexo de uma maior prevalência de animais de pequeno a médio porte na região de Lisboa (animais considerados com maior predisposição para o desenvolvimento de LDCVM).

Quanto à caracterização epidemiológica da amostra estudada com DAE, constatou-se que esta constituiu um grupo muito heterogéneo de canídeos, reflexo das diferenças da epidemiologia das diferentes doenças associadas a DAE. De facto, o grupo estudado era constituído por uma grande variedade de raças caninas de ambos os sexos, representando 15 raças no total, entre elas raças de pequeno, médio e grande porte, além dos animais de raça indeterminada e dos cruzados. Estes estavam compreendidos entre os 6 e os 16 anos e entre os 3 e os 52 kg. De uma forma geral, a caracterização epidemiológica dos animais com DAE reflete essencialmente as características epidemiológicas dos canídeos com LDCVM, resultado da sua grande representação neste estudo. Relativamente às raças presentes verificou-se uma predominância daquelas de pequeno e médio porte (a representar a LDCVM), estando em concordância com a predisposição rática para LDCVM apontada na literatura: Caniche, Cocker Spaniel, CKCS, Yorkshire Terrier e Fox Terrier (Ware, 2007b; Abbott, 2008). Apesar de se ter observado uma maior proporção de canídeos de raça indeterminada, este grupo era também constituído por animais de pequeno e médio porte, o que está também de acordo com a literatura (Abbott, 2008; Kvart & Häggström, 2000; Ware, 2007b; Kittleson, 1998). Os casos de CMD foram todos representados por raças de grande porte, nomeadamente pelas raças Doberman Pinscher, Boxer e Pastor Alemão, à semelhança do que está descrito (Oyama, 2008a), e ainda pelas raças Dogue Alemão, Bulldog Inglês e cruzado de Husky Siberiano. Desta forma, o peso médio da amostra estudada situou-se nos 12,3 Kg, ao passo que os

canídeos com DAE associada a LDCVM tinham em média 9,0 Kg, não havendo nenhum canídeo com mais de 20 Kg, e aqueles com CMD pesavam em média 36,0 Kg, não havendo nenhum com menos de 27 Kg. O único caso de EA foi representado pela raça Cão d'Água Português, com 25 Kg.

Verificou-se também uma maior proporção de canídeos machos nos casos de DAE, assim como em todas as suas doenças associadas, estando estes resultados mais uma vez de acordo com a literatura (Häggström et al., 2004; Abbott, 2008; Oyama, 2008a; Atkins et al., 2009). Em quase todas as raças a proporção de animais do sexo masculino foi superior, à exceção das raças CKCS (2 fêmeas e 1 macho), Fox Terrier (1 macho e 1 fêmea) e de algumas raças representadas apenas por um animal (Bichom Maltés e Doberman Pinscher) (Gráfico 16). Relativamente à gravidade da IC, verificaram-se diferenças significativas ($p < 0,05$) na proporção de machos e fêmeas nas diferentes classes de IC. De facto a proporção de machos foi maior nas classes III e IV, ao passo que as fêmeas predominaram na classe II. Esta constatação vai ao encontro do facto dos machos mostrarem uma progressão da doença mais rápida, e maior gravidade de IC (Olsen et al., 1999; Ware, 2007b; Lewis et al., 2011).

A média de idade encontrada em todos os casos de DAE situa-se nos 11,7 anos, à semelhança daqueles em que a DAE é associada a LDCVM (idade média de 12,2 anos, com um mínimo de 6 e um máximo de 16 anos). Em contrapartida aqueles em que a DAE foi associada a CMD tinham em média 8,3 anos, em que o canídeo mais novo tinha 6 anos, e o mais idoso 11 anos. Estes dados vão de encontro ao facto da LDCVM se desenvolver mais frequentemente na população geriátrica, entre os 8 e os 12 anos (Kittleson, 1998), e a CMD entre os 6 e 8 anos (Oyama, 2008a), e ainda desta última apresentar uma progressão mais rápida comparativamente à primeira (Sisson et al., 2000; Ware, 2006). Além disso, o facto de se ter verificado que um dos canídeos com LDCVM, da raça CKCS e com idade de 6 anos, correspondia a um *outlier* não é de estranhar dada a precocidade do desenvolvimento de LDCVM nesta raça (Olsen et al., 1999; Lewis et al., 2011). O único caso de EA tinha já 8 anos, no entanto apresentou-se a consulta de seguimento não se conhecendo a data de diagnóstico exata. Relativamente à gravidade da IC (NYHA), não se verificaram diferenças significativas entre as médias de idade e peso das diferentes classes de IC.

Quanto ao tipo de pelagem constatou-se uma predominância de canídeos com pelagem cerdosa nos canídeos com DAE, à semelhança dos canídeos que apresentavam LDCVM. Em segundo plano esteve a pelagem curta, a qual sobressaiu nos canídeos com CMD. Estes factos refletem a diferença de raças afetadas pelas diferentes doenças cardíacas apontadas.

Ainda relativamente à gravidade da IC (NYHA), constatou-se que os casos de DAE associada a LDCVM se encontravam divididos entre as classes II, III e IV, estando apenas dois casos inseridos na classe I. Por sua vez a maioria dos casos de CMD encontrava-se na classe IV, estando os restantes na classe II e III. Estes factos sugerem também uma progressão mais célere da CMD comparativamente à LDCVM ou ainda um diagnóstico mais tardio da primeira. O único caso de EA estava incluído na classe IV. Ao avaliar-se a condição corporal dos animais em estudo, constatou-se que o número de animais magros aumentava tendencialmente com a classe de IC, o que está de acordo com o facto de estes manifestarem mais frequentemente anorexia com perda de peso (Kittleson, 1998), sem no entanto estas diferenças serem estatisticamente significativas.

Torna-se aqui importante fazer uma referência especial ao único caso de DAE associada a EA. De facto este não se tratou de um caso típico de EA. Em primeiro lugar, este caso foi representado por um canídeo de raça Cão d'Água Português, raça esta que não se encontra descrita na literatura consultada como sendo predisposta a EA (Strickland, 2008; Ware, 2007; Oyama, Sisson, Thomas & Bonagura, 2010). De facto a EA é considerada a doença cardíaca congénita mais comum em cães de grande porte e a raça Cão d'Água Português não tem sido relacionada com esta cardiopatia (Oyama et al., 2010). Em segundo lugar, tratando-se a EA de uma doença congénita, seria espectável que o caso fosse representado por um animal jovem, apresentando este já 8 anos de idade. No entanto os animais com EA podem apresentar progressão crónica da doença, principalmente nos casos de EA ligeira, mantendo-se compensados ao longo de vários anos, e só desenvolvendo sinais clínicos apenas mais tardiamente. Estão descritos casos de morte súbita nos primeiros 3 anos de vida, cerca de 25% dos animais, correspondendo estes principalmente a casos de EA grave (gradiente de pressão > 80 mmHg) (Strickland, 2008; Ware, 2007; Oyama et al., 2010). De facto este canídeo apresentou uma evolução atípica apresentando-se já no estadio IV de IC (NYHA), magro, com DAE moderada (rácio AE/Ao=1,77) e insuficiência da VM concomitante (demonstrada por refluxo transmitral com Doppler cor), correspondendo assim a um estadio avançado da doença. Aqui, o facto de se tratar de uma EA ligeira (velocidade máxima de fluxo através da valva aórtica igual a 3m/s, ao que corresponde um gradiente de pressão de 36 mmHg, segundo a equação modificada de Bernoulli) justifica a evolução lenta desta cardiopatia (Oyama et al., 2010). Na avaliação do ECG foi perceptível a presença de fibrilhação atrial e extrassístoles ventriculares, o que está de acordo com o facto das arritmias ventriculares e supraventriculares serem fatores complicadores relativamente comuns nestes casos (Strickland, 2008; Ware, 2007; Oyama et al., 2010).

Os sinais clínicos mais frequentes, na amostra estudada com DAE, foram a tosse e a intolerância ao exercício (Gráfico 23), tal como está descrito na literatura (Kittleson, 1998; Abbott, 2008; Disatian, 2010; Olsen et. Al., 2010). Também outros sinais clínicos descritos na bibliografia (Kittleson, 1998; Ware, 2007b; Abbott, 2008) foram aqui detetados, apesar de se apresentarem em menor proporção. Exemplos destes são a dispneia, taquipneia, engasgos, síncope, anorexia, fraqueza, sinais congestivos, ortopneia e desconforto em decúbito lateral. O principal estímulo iatrogénico apresentado foi a tosse, seguindo-se as consultas de seguimento e a logo a seguir a distensão abdominal em terceiro plano (Gráfico 24).

No que respeita às medições ecocardiográficas, também aqui os valores obtidos na amostra estudada com DAE são essencialmente o reflexo daqueles encontrados nos casos de DAE associada a LDCVM. Verificou-se que a média do rácio AE/Ao foi ligeiramente maior nos casos de DAE associada a CMD, comparativamente àqueles devidos a LDCVM, o que já era expectável, no entanto essa diferença não foi estatisticamente significativa, provavelmente devido ao pequeno número de animais estudados. Relativamente à gravidade da IC (classificação NYHA), constatou-se que o rácio AE/Ao aumentava com o agravamento do estado clínico do animal sendo as diferenças entre as suas médias estatisticamente significativas entre as classes I e IV, II e III, III e IV ($p=0,01$) e ainda entre as classes II e IV ($p=0,001$). No entanto o mesmo não se verificou entre as classes I e II, assim como entre as classes I e III. Desta forma pode afirmar-se que o agravamento dos sinais clínicos se fez acompanhar pelo aumento do rácio AE/Ao nos animais das quatro classes de IC, o que se encontra de acordo com os resultados de Chetboul et. al (1999), Häggström et al. (1996) e Häggström et al. (2000). Estes resultados suscitam ainda o lançamento da hipótese do rácio AE/Ao não ser útil na distinção entre animais nas classes de IC I e II, o que já seria expectável, e ainda entre aqueles nas classes I e III, o que já não seria de esperar. No entanto, estes resultados podem dever-se simplesmente ao pequeno número de animais estudados. De facto a classe I está representada apenas por dois canídeos.

Ao avaliar parâmetros de função miocárdica, verificou-se que o valor médio da FS foi significativamente maior ($p=0,001$) nos casos de DAE associada a LDCVM, comparativamente aos casos de DAE associada a CMD. Da mesma forma, também a SSPE demonstrou significativamente menor ($p=0,001$) nos casos de LDCVM e de EA, relativamente aos casos de CMD. De facto, a maioria dos casos de LDCVM apresentou FS normal ou aumentada, e SSPE pequena, o que se encontra de acordo com a literatura (Kvart & Häggström, 2000; Häggström et al., 2004; Ware, 2006). Admitindo a permissão de Boon (2006) constatou-se que cerca de metade dos canídeos com LDCVM apresentavam função

sistólica normal ($>45\%$), sendo que os restantes se encontravam já com insuficiência sistólica ligeira a moderada ($33\% \geq FS \leq 45\%$), e apenas um caso com insuficiência sistólica grave ($FS=28\%$). Por seu turno, todos os casos de CMD apresentaram FS menor ou igual a 25% e SSPE maior que 8mm, indicando a presença de insuficiência sistólica, resultados estes que se encontram mais uma vez em concordância com a bibliografia (Sisson et al., 2000; Ware, 2007c; Oyama, 2008a). Desta forma facilmente se percebe que, na amostra de canídeos com DAE estudada, a FS e a SSPE médias se encontrem dentro dos parâmetros de referência normais, refletindo a predominância de casos de DAE associada a LDCVM neste estudo. Reportando-me mais uma vez à gravidade da IC, verificou-se que a média da FS foi maior na classe II do que na classe I, e ainda que esta diminuiu progressivamente nas classes III e IV, tal como tinha já demonstrado Le Bobinnec (2010) num estudo com casos de LDCVM. No entanto essas diferenças entre classes não se mostraram estatisticamente significativas. Relativamente à SSPE, e apesar do seu valor médio aumentar com a gravidade da IC, reflexo do aumento da proporção de casos de DAE associada a CMD, também não se verificaram diferenças estatisticamente relevantes entre as diferentes classes de IC.

No que respeita à FC, acedida quer através do ECG, quer pelo ecocardiograma, esta não se mostrou particularmente útil na distinção entre casos de DAE associada a CMD, a LDCVM e a EA. Também na avaliação do estado de progressão da doença este parâmetro mostrou utilidade limitada, tendo exibido apenas uma diferença significativa entre as classes II e IV, apenas quando avaliado ecocardiograficamente. Estas constatações, assim como o facto da FC se ter mostrado na sua generalidade mais elevada no exame eletrocardiográfico, comparativamente ao ecocardiográfico, podem explicar-se pela facilidade com que os canídeos desenvolvem taquicardia devida a medo, excitação ou ansiedade no ambiente de consulta médico-veterinária. A taquicardia é ainda mais notável durante o exame eletrocardiográfico comparativamente ao exame ecocardiográfico, resultado do diferente tipo de maneo e contenção do paciente entre os dois exames.

Relativamente ao indicador eletrocardiográfico de DAE, a duração da onda P, verificou-se que apenas cerca de metade da amostra estudada com DAE (e com onda P) apresentava este parâmetro aumentado, o que traduz a baixa sensibilidade deste exame para o efeito, tal como está descrito na literatura (Kittelson, 1998). De facto nos casos de DAE associada a LDCVM, também a onda P mostrou-se aumentada em apenas cerca de 50% dos animais, enquanto que todos os casos de DAE associada a CMD, e com onda P no ECG, tinham onda *p-mitrale*. Desta forma encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre a média da duração da onda P em casos de DAE associada a CMD e a LDCVM, apesar do rácio AE/Ao não ter mostrado o mesmo. Isto pode ser justificado pelo facto dos canídeos que

apresentam DAE associada a CMD, e com onda P no ECG, apresentarem DAE moderada a grave (rácio AE/Ao > 1,81) e por isso onda P de maior duração, ao passo que aqueles com DAE associada a LDCVM, e com onda P no ECG, apresentam vários graus de DAE (Tabela 16 e Gráfico 26). Além disso os canídeos de raças de grande porte, como é o caso dos canídeos com DAE associada a CMD, apresentam já duração da onda P no ECG maior (até 0,05 seg.), em situações normais, comparativamente aos cães de raças de pequeno e médio porte. Há ainda a referir a possibilidade da presença de atrasos de condução intra atrial nos casos de DAE associada a CMD a justificar a maior duração das ondas P (Ware, 2007a). Também na avaliação do estado de progressão da doença, a duração da onda P no ECG mostrou utilidade limitada, tendo exibido apenas uma diferença significativa ($p < 0,05$) entre as classes II e IV.

Separando os animais estudados com DAE de acordo com classes de rácio AE/Ao verificou-se que cerca de metade destes apresentavam DAE ligeira a moderada, ou seja, rácio AE/Ao entre 1,5 e 2 exclusive, sendo que apenas uma pequena porção se encontrava com DAE muito grave, ou seja, com rácio AE/Ao maior ou igual a 2,5. O facto do número de animais com DAE diminuir consoante o aumento do rácio AE/Ao pode indicar o aumento de mortes a par do aumento deste parâmetro. Desta forma o rácio AE/Ao pode mostrar-se aqui como um bom indicador de prognóstico, tal como relatado na bibliografia (Häggström et al., 2008; Borgarelli et al., 2008; Atkinson et al., 2009; Chetboul et al., 2009; Moonarmart et al., 2010; Le Bobinnec, 2010).

Entre todos os parâmetros testados (idade, peso, sexo, presença de tosse, intensidade do sopro cardíaco, FS, FE, SSPE, espessamento dos folhetos da VM, presença de PVM e a duração da onda P no ECG) apenas a presença de PVM se mostrou significativamente diferente ($p < 0,001$) entre as diferentes classes de rácio AE/Ao. Mais uma vez aqui, o baixo número de animais estudados e a heterogeneidade da amostra estudada podem justificar a ausência de diferenças significativas entre os restantes parâmetros avaliados. Constatou-se ainda que todos os casos com PVM apresentavam rácio AE/Ao > 2, podendo assumir-se desta forma que este é um indicador de mau prognóstico de DAE. A mediana deste parâmetro foi ainda significativamente diferente entre os animais com e sem PVM ($p < 0,001$), o que está de acordo com a literatura (Pedersen, 2000).

Não foi demonstrada qualquer correlação significativa entre o rácio AE/Ao e a idade, ao contrário dos resultados de Chetboul et al. (2004), nem entre o primeiro e o peso. Isto pode dever-se ao facto da amostra com DAE estudada envolver animais com diferentes doenças

cardíacas, e por isso diferente epidemiologia relativamente à idade e peso, ao contrário do estudo de Chetboul et al. (2004), que avaliou apenas casos de DAE devida LDCVM.

Os machos mostraram DAE (rácio AE/Ao) significativamente maior e mais grave, comparativamente às fêmeas ($p < 0,05$), o que corrobora a predisposição dos machos com LDCVM e CMD desenvolverem estádios mais graves de doença (Olsen et al., 1999; Ware, 2007b; Lewis et al., 2011).

Os canídeos com DAE estudados e que apresentavam tosse mostraram também DAE significativamente maior e mais grave, comparativamente aqueles sem tosse. Isto poderá indicar que a tosse é um bom indicador da gravidade de DAE.

Ao contrário dos resultados de Chetboul et al. (2004), ao avaliar casos de DAE associada apenas a LDCVM, aqui a intensidade do sopro cardíaco não se mostrou relacionada com o rácio AE/Ao, o que poderá mais uma vez refletir a heterogeneidade da amostra estudada. De facto, os animais sem sopro e aqueles com sopro de grau I correspondiam a casos de CMD, justificando-se assim a sua mediana do rácio AE/Ao mais elevada.

Demonstrou-se a existência de uma correlação negativa entre o rácio AE/Ao e a FS e a FE, e ainda uma correlação positiva entre o primeiro e a SSPE. Estas constatações estão de acordo com o facto do agravamento da IC, quer na LDCVM (Häggström et al., 2004; Ware, 2006; Chiavegato et al., 2009), quer na CMD (Sisson et al., 2000; Ware, 2007d; Oyama, 2008a), ser acompanhado pelo agravamento da DAE e da insuficiência sistólica.

Mais uma vez, o facto de não se ter encontrado qualquer correlação significativa entre a FC e o rácio AE/Ao pode refletir a facilidade com que os canídeos desenvolvem taquicardia devida a medo, excitação ou ansiedade.

Verificou-se que os canídeos com espessamento dos dois folhetos da VM apresentavam o rácio AE/Ao significativamente maior ($p < 0,05$), comparativamente aqueles com espessamento de apenas um dos folhetos, sugerindo que este fator seja também um bom indicador da gravidade de DAE associada a LDCVM. O facto dos canídeos sem espessamento da VM apresentarem a mediana do rácio AE/Ao maior, relativamente aqueles com espessamento, reflete a sua representação exclusiva por casos de CMD.

A duração da onda P está correlacionada positivamente com o rácio AE/Ao, apesar de ser uma correlação moderada ($r=0,55$; $p < 0,001$), o que se encontra de acordo com o facto da duração da onda P refletir a DAE (Etinger et al., 2000; Martin, 2000; Ware, 2007a; Abbott, 2008).

De forma a determinar o poder discriminatório da duração da onda P no ECG, em casos de DAE, efetuou-se a análise ROC e verificou-se que a área abaixo da curva foi de 78,83%. Este resultado demonstra que a duração da onda P apresenta um bom poder discriminatório dos

casos de DAE. Desta forma torna-se preferível utilizar a duração da onda P no ECG para determinar se o cão tem DAE do que fazê-lo aleatoriamente. Constatou-se ainda que o valor *cut-off* igual a 0,045 seg. apresenta uma sensibilidade igual a 55,3% [40,4%-70,2%], e uma especificidade igual a 100% (Gráfico 45). Mais uma vez estes resultados estão de acordo com a bibliografia, onde se aponta uma grande especificidade, mas sensibilidade relativa da duração da onda P, na detecção de DAE (Kittelson, 1998; Kvarf e Häggström, 2000). Desta forma o ECG deve ser visto apenas como um meio de diagnóstico adicional de DAE, ajudando na confirmação de uma suspeita.

Em relação à avaliação da concentração plasmática do NT-proBNP, em 30 casos com LDCVM (com e sem DAE), constatou-se uma diferença entre o 1º e o 2º valores obtidos de aproximadamente 6 %, o que é aceitável tendo em conta que o fabricante do kit usado considera uma variação máxima aceitável de 10% intra-Kit. Verificou-se que o valor médio do NT-proBNP se encontrava acima do limite superior considerado para os canídeos normais (273,97 pmol/L), apesar de não ter sido muito elevado (432,29 pmol/L). No entanto, constatou-se que aproximadamente metade dos canídeos apresentava o seu valor abaixo do referido limite superior, sendo que dois deles se encontravam mesmo abaixo do limiar inferior (48,38 pmol/L). Estes resultados vão contra aquilo que seria esperado. Uma vez que todos os animais estudados tinham sido diagnosticados com LDCVM, apesar de se encontrarem em diferentes estadios da doença, seria espectável que todos eles, ou pelo menos aqueles com DAE (rácio AE/Ao >1,5; n=20) indicadora de sobrecarga de volume, apresentassem este parâmetro acima do intervalo de referência. No entanto, a maioria (65%, n=11) dos cães com a [NT-proBNP] abaixo do limite superior de referência apresentava DAE (rácio AE/Ao >1,5). Sendo assim, estas constatações poderiam eventualmente indicar uma baixa sensibilidade do teste, o que não condiz com a informação do fabricante que refere uma sensibilidade elevada. Estes resultados sugerem a existência de fatores que possam ter influenciado os resultados, nomeadamente que tenham conduzido à degradação e/ou diminuição do referido biomarcador. De facto existe essa possibilidade. A maioria dos animais (n=26; 87%) encontrava-se medicada com um ou mais dos seguintes fármacos: benazepril, enalapril, espironolactona, furosemida, pimobendano, digoxina e propranolol, e alguns estavam numa fase estabilizada da doença. Além deste fator, várias foram as limitações encontradas no manuseio das amostras passíveis de ter influenciado os resultados e sua interpretação. As amostras sanguíneas não foram colocadas em tubos de colheita com inibidor de protease uma vez que estes não estavam disponíveis. Devido à impossibilidade de centrifugar as amostras sanguíneas no IVP, estas tiveram que ser refrigeradas e aguardar o seu envio para o laboratório, onde foram

devidamente processadas após a sua chegada. Assim, após a colheita das amostras sanguíneas estas foram então refrigeradas a 4°C, assim que possível, tendo o período de tempo entre a colheita e a refrigeração variado entre 0 a 4h, consoante as amostras provinham do IVP, ou do hospital escolar da FMV-UTL. Posteriormente as amostras aguardaram, refrigeradas, o seu transporte para o laboratório DNAtch, estando este momento dependente da disponibilidade do estafeta do referido laboratório. Desta forma, o tempo que mediou entre a sua colheita e envio para o laboratório variou entre 0 a 11h. O tempo decorrido entre o envio das amostras e a sua chegada e processamento no laboratório é desconhecido pelo autor. Após a centrifugação, o sobrenadante foi congelado a -20°C e o período de congelação das diferentes amostras variou entre 15 dias a 6 meses, sendo até 1 mês o período de tempo recomendado pelo fabricante do teste usado. Outro fator que pode ainda ter acarretado valores de NT-proBNP reduzidos inclui a sua variação diária e semanal (Reynolds & Oyama, 2008; Kelliham et al., 2009; Fine et al., 2009). Apesar da estabilidade do NT-proBNP ainda não ser perfeitamente conhecida e, segundo o conhecimento do autor, até à data, os estudos efetuados acerca da sua estabilidade quando armazenado em sangue total antes da centrifugação serem ainda muito limitados, em humanos este fator parece não afetar a sua concentração plasmática (Collins et al., 2010). No entanto, em MV o período de tempo em que as amostras sanguíneas permanecem à temperatura ambiente, refrigeradas e congeladas parece poder influenciar os resultados obtidos (Schober, 2005; Farace et al., 2008; Collins et al., 2010).

Ao avaliar a relação existente entre a concentração plasmática de NT-proBNP e o rácio AE/Ao nos casos de LDCVM, seria de esperar uma correlação positiva entre estes parâmetros (Oyama et al., 2008; Takemura et al., 2009; Chetboul et al., 2009; Piantedosi et al., 2009; Oyama et al., 2009), uma vez que ambos resultam da sobrecarga de volume (Takemura et al., 2009). No entanto, constatou-se a inexistência de qualquer correlação estatisticamente significativa, o que poderá ser reflexo da dissonância entre medicações dos diferentes animais, das discrepâncias no tempo de armazenamento e congelamento das diferentes amostras, e em menor grau, da variabilidade individual, entre raças, idades, diária e semanal (Ettinger et al., 2012). Estas são também justificações tidas como válidas para explicar a ausência de significância nas diferenças deste biomarcador consoante as classes de rácio AE/Ao, assim como a ausência de correlação entre o NT-proBNP e os outros parâmetros testados (idade, peso, sexo, intensidade do sopro cardíaco, presença de prolapso da VM, FS, FE, a SSPE e a duração da onda P no ECG).

Constatou-se ainda que a concentração plasmática de NT-proBNP, avaliada nas condições apontadas neste estudo, não mostrou um bom poder discriminatório na deteção de DAE associada a LDCVM, uma vez que a área abaixo da curva ROC foi de 55% (com um intervalo

de confiança de 95%). Estes resultados podem também ser explicados pelas questões anteriormente referidas. Constatou-se ainda que o valor *cut-off* igual a 615,0 pmol/L apresenta uma sensibilidade igual a 80% [60%-95%], e uma especificidade igual a 40% [10%-70%]. Por outro lado, o valor *cut-off* igual a 124,4 pmol/L apresenta uma sensibilidade igual a 30% [10%-50%], e uma especificidade igual a 90% [70%-100%] (Gráfico 46). Assim se conclui que nenhum destes *cut-off* é especialmente útil na deteção de DAE associada a LDCVM, uma vez que pecam ambos por defeito, ora na especificidade, ora na sensibilidade respetivamente.

Quando se avaliou a presença de complicações de DAE, no momento da consulta médico-veterinária, verificou-se que mais de metade da amostra estudada (63%) apresentava uma ou mais das seguintes complicações: ICC, HP, disritmias e RAE. As disritmias ocuparam um lugar privilegiado estando presentes em cerca de 60% dos casos de DAE. Este resultado foi bastante superior àquele apresentado por Guglielmini et al. (2000) (40%), podendo a diferença ser justificada pela maior ocorrência de taquicardia sinusal neste estudo. Tal como já tinha apontado Guglielmini et al. (2000), também aqui as arritmias supraventriculares foram responsáveis pela sua maioria (96%). No entanto, cerca de 67% destas correspondiam a taquicardia sinusal, não sendo de valorizar, dada a facilidade com que os canídeos aumentam a FC em função do medo, agitação e ansiedade. Excluindo assim a taquicardia sinusal constatou-se que a FA foi responsabilizada pela maioria das disritmias, estando estes resultados em concordância com a bibliografia (Abhayaratna et al., 2006; Patel et al., 2009). A presença de arritmias ventriculares em dois casos de DAE está associada a alterações ventriculares esquerda e/ ou direita concomitantes (Guglielmini et al., 2000; Abbott, 2008). Por sua vez, a HP foi assumida em cerca de 28% dos casos, e a ICC em 19% dos animais com DAE, havendo ainda uma suspeita de RAE. Uma vez que a HP foi diagnosticada apenas com base na presença de regurgitação da tricúspide (RT), estes resultados podem não refletir com fidelidade a verdadeira proporção de animais com esta complicação. De facto a RT pode não indicar necessariamente HP, podendo esta dever-se a outras doenças que envolvam a referida valva como endocardite infecciosa, displasia, lesão degenerativa crónica da valva tricúspide concomitantes, ou mesmo a CMD, entre outras (Ware, 2006). Além disso, nem todos os casos de HP apresentam RT (Chiavegato et al., 2009). Por outro lado, a ICC foi diagnosticada tendo em conta a evidência de distensão abdominal e/ou edema subcutâneo à palpação e derrame pleural e pericárdico na ecocardiografia. Desta forma situações de congestão hepática e esplénica, assim como ascite ligeira podem não ter sido detetadas e a ICC ter sido subdiagnosticada. A suspeita de RAE secundária a DAE num canídeo baseou-se na gravidade da sua DAE (rácio AE/Ao=2,7), na presença de LDCVM com espessamento dos dois

folhetos, no facto de ser macho, de raça pequena e na sua morte súbita no dia seguinte à consulta médico veterinária. De facto, a rotura de cordas tendíneas de primeira ordem associada a *jet lesions* pré existentes pode ter conduzido a RAE aguda e morte súbita (Kvart & Häggström, 2000; Ware, 2007b; Peddle & Buchanan, 2010). Outra possível explicação para a sua morte súbita poderá ser o desenvolvimento de edema pulmonar agudo, também este decorrente da rotura de cordas tendíneas (Kittleson, 1988), ou ainda do desenvolvimento de disritmias graves complicadoras, como a fibrilhação atrial ou ventricular (Abhayaratna et al., 2006; Abbott, 2008; Patel et al., 2009).

Em função das doenças associadas a DAE, verificou-se que todos os canídeos com DAE associada a CMD apresentavam já uma ou mais complicações, ao passo que 57% dos que tinham LDCVM as tinham desenvolvido. Todos os casos de CMD tinham disritmias, por outro lado apenas cerca de metade daqueles com LDCVM apresentavam alterações do ritmo cardíaco. Além disso, entre os 7 animais com FA, 3 deles exibiam CMD, 1 deles tinha EA e os restantes três sofriam de LDCVM. Estes resultados, juntamente com a diferença significativa ($p < 0,05$) encontrada entre as medianas do peso dos animais com e sem FA, vão de encontro ao descrito na literatura. De facto são os canídeos de raça grande, e por isso aqueles com DAE associada a CMD, os que têm maior tendência para o desenvolvimento de complicações, em especial de FA (Guglielmini et al., 2000).

Verificou-se que cerca de 20% dos animais com LDCVM apresentavam HP, estando esta percentagem em consonância com o sugerido anteriormente (14-42%) (Serres et al., 2006; Kellum & Stepien, 2007).

Todas as complicações diagnosticadas foram representadas maioritariamente por machos, e todos os casos com FA eram também do sexo masculino. No entanto não se encontraram diferenças significativas ($p > 0,05$) quanto ao sexo, entre os animais com e sem cada um das complicações, apesar da bibliografia mencionar os machos como o género com progressão mais rápida e grave das doenças cardíacas em questão (Olsen et al., 1999; Ware, 2007b; Lewis et al., 2011). Estes resultados podem ser o reflexo do baixo número de animais estudados, podem indicar que as complicações de DAE foram subdiagnosticadas, ou simplesmente que, neste estudo, os machos não mostraram maior tendência para o desenvolvimento de complicações.

Entre os animais com e sem ICC constatou-se que aqueles com ICC apresentavam o peso significativamente maior ($p < 0,05$), refletindo a maior proporção de animais com DAE associada a CMD. O mesmo não se verificou nos animais com e sem HP e disritmias. Já a idade não se mostrou significativamente diferente entre os animais com e sem ICC, assim como naqueles com e sem HP ou disritmias. Mais uma vez isto é justificado pela

heterogeneidade da amostra estudada decorrente de diferentes doenças cardíacas e respetivas epidemiologias.

No que respeita ao rácio AE/Ao, verificou-se que os animais com HP, apresentavam este parâmetro significativamente maior, em comparação com aqueles sem HP. Estes resultados vão de encontro àquilo descrito na literatura, em que a HP está relacionada positivamente com o rácio AE/Ao (Serres et al., 2006). Por seu turno, não se detetaram diferenças significativas ($p > 0,05$) entre este parâmetro e a presença ou ausência de ICC, ao contrário do que seria esperado. Isto deve-se provavelmente à presença de dois *outliers* no grupo de animais sem ICC, correspondentes a animais com LDCVM e um rácio AE/Ao igual a 3,03 e 3,42. A explicação para estes *outliers* pode encontrar-se na possibilidade destes animais apresentarem de facto ICC, no entanto esta não ter sido diagnosticada precocemente. Por outro lado podem indicar uma progressão prolongada e crónica da LDCVM, com grande capacidade de adaptação do AE à sobrecarga de volume. Além da ICC, também a presença de disritmias não se mostrou significativamente relacionada com o rácio AE/Ao, o que poderá mais uma vez refletir a grande proporção de taquicardia sinusal decorrente de medo, ansiedade, agitação e excitação. Similarmente, as diferenças observadas entre as medianas do rácio AE/Ao dos animais com e sem FA não estatisticamente significativas. De facto era espectável o contrário, uma vez que está descrito que a FA reflete DAE marcada (Abbott, 2008; Crosara et al., 2010). Este resultado pode dever-se à pequena amostra avaliada.

4.1 Condicionantes do estudo

Antes de mais é importante referir que todos os exames ecocardiográficos foram efetuados pelo mesmo observador, tendo este extensa experiência na área, pelo que o fator da variação inter observador não entra aqui em linha de conta. No entanto não se pode descartar a variação dependente do próprio observador, mesmo que experiente, apesar de esta ter sido minimizada através do cálculo da média de várias leituras realizadas para cada parâmetro, e em cada caso. Também a variação dependente dos aparelhos de ecocardiografia, e de eletrocardiografia, utilizados consoante o local da consulta médico-veterinária, não pode ser esquecido.

Outra limitação deste estudo é o facto dos animais estudados com DAE não terem sido avaliados quanto à possibilidade de presença de alterações miocárdicas, como enfartes e arterioesclerose do miocárdio. De facto a LDCVM, e por vezes a CMD, têm sido associadas a alterações isquémicas, as quais por sua vez podem diminuir a FS, e assim ter afetado os resultados obtidos. Além disso, a DAE foi avaliada tendo em conta o rácio AE/Ao em modo 2D, sendo este um parâmetro passível de conduzir a sub ou sobrestimação da dimensão atrial

esquerda (Patel *et al.*, 2009; Abhayaratna *et al.*, 2006). De facto, uma vez que o AE é uma cavidade assimétrica, especialmente em casos de DAE, o volume é tido como o melhor refletor do seu tamanho real, apesar de raramente ser usado em MV (Pritchett *et al.*, 2003; Lang *et al.*, 2005; Tsang *et al.*, 2006; Abhayaratna *et al.*, 2006).

Também a avaliação do traçado eletrocardiográfico apresentou algumas limitações. De facto, a medição da duração da onda P foi efetuada em traçados de ECG recolhidos à velocidade do papel de 25 mm/seg., na derivação II, e pelo autor deste estudo, sendo de apontar a sua limitada experiência. Idealmente, a avaliação deste parâmetro deveria ter sido realizada em traçados de ECG recolhidos à velocidade do papel de 50 ou 100 mm/seg.. Estes fatores poderão assim ter contribuído para uma avaliação menos correta da duração da onda P no entanto, também aqui todas as medições foram efetuadas pelo mesmo observador, pelo que o fator da variação inter observador não entra aqui em linha de conta. Apesar disso, não se pode descartar a variação dependente do próprio observador, apesar de esta ter sido minimizada através do cálculo da média de três leituras realizadas no mesmo traçado, e em cada caso. Isto permitiu também contornar, pelo menos em parte, o facto do mesmo traçado de ECG de cada animal apresentar leituras de ondas P de diferentes durações.

Relativamente à amostra de canídeos selecionada para análise do NT-proBNP, apesar dos critérios de exclusão estabelecidos, não é possível afirmar com veemência e toda a certeza que estes não apresentavam doenças concomitantes à LDCVM. Apesar de se ter efetuado o exame físico do paciente, e recolhido a anamnese junto do proprietário, e da ficha clínica, não foram realizadas análises sanguíneas, nem quaisquer outros exames, para certificar a ausência de qualquer outra doença passível de alterar os resultados, como é o exemplo da HP, insuficiência renal, hipertiroidismo, entre outros. O facto de se ter adotado um limite inferior para a FS de 25%, e um limite superior para a SSPE de 8 mm, pode ter implicado a exclusão de animais com LDCVM, pois em casos muito graves, com DAE exuberante, a FS e a SSPE podem chegar a registar estes valores.

Também o manuseio das amostras sanguíneas destinadas a avaliação da concentração plasmática de NT-proBNP apresentou sérias limitações difíceis de contornar. A necessidade de envio das amostras para o laboratório, juntamente com a ausência de centrífugadora no local de estágio, obrigaram à refrigeração destas até ao seu envio. Este último esteve ainda dependente da disponibilidade do estafeta do referido laboratório, assim como o período decorrente entre o envio e a chegada ao mesmo. Desta forma, diferentes amostras permaneceram à temperatura ambiente e de refrigeração, diferentes períodos de tempo, fatores estes que poderão ter afetado os resultados obtidos. A recolha das amostras de sangue para

tubos com inibidor de protease, tal como recomendado pelos laboratórios IDEXX, poderia eventualmente ter minimizado a possibilidade de degradação do NT-proBNP. No entanto, também estes tubos não estavam disponíveis. Depois, a necessidade de efetuar as análises todas em simultâneo através de um kit ELISA, obrigou ao congelamento do plasma de cada amostra até à data de recolha da totalidade dos casos clínicos objetivados, tendo conduzido as diferentes amostras, também a diferentes tempos de congelamento. Além disso, este estudo refere-se apenas a uma única medição absoluta do NT-proBNP pelo que variações individuais, diárias e semanais não foram tidas em consideração. No entanto é de realçar que as limitações apontadas refletem a prática clínica da maioria das clínicas e hospitais veterinários do nosso país. Limitações na interpretação dos resultados incluíram também questões de standardização entre diferentes testes comerciais e metodologias, e a inconsistência relativamente ao estabelecimento de valores de referência universais.

No que respeita ao diagnóstico das complicações de DAE, também este não esteve livre de limitações. De facto, recomenda-se que a avaliação da RT seja efetuada através da vista paraesternal esquerda, com corte de quatro câmaras cardíacas, no entanto, neste estudo, foi feito um despiste inicial através da vista paraesternal direita, podendo por isso ter sido subestimada (Olsen et al., 1999). Além disso, nos casos estudados com DAE não foi possível distinguir entre RT devida a lesão degenerativa crónica da valva tricúspide, devida a CMD ou ainda devida a HP secundária a doença cardíaca (LDCVM, CMD e EA) ou consequente de doença respiratória crónica primária, como fibrose intersticial crónica, tumores pulmonares, entre outros. Desta forma, todos os casos com RT foram assumidos como consequência de HP secundária a doença cardíaca esquerda, podendo assim esta ter sido sobre diagnosticada. Além disso, nem todos os casos de HP apresentam RT. Por outro lado, os casos com ICC podem ter sido sub diagnosticados, uma vez que a presença de ascite e hepatomegália foi apenas avaliada por palpação abdominal. Limitações referentes à presença de disritmias referem-se à facilidade com que os canídeos desenvolvem taquicardia sinusal na sequência de medo, agitação e ansiedade durante o exame eletrocardiográfico, podendo conduzir à sobrevalorização desta disritmia.

É de notar ainda que, no momento da realização deste estudo, entre todos os animais avaliados com DAE, assim como entre os selecionados para análise do NT-proBNP, apenas 8 deles não se encontravam a receber qualquer tratamento médico. Os restantes canídeos estavam medicados com diferentes combinações e doses dos seguintes fármacos: IECA (enalapril ou benazepril); diurético (furosemida e/ou espironolactona); B-bloqueador

(propranolol); inotrope positivo (pimobendano) e antiarrítmico (digoxina). Esta terapêutica é responsável pela redução da pré e pós-carga, pelo melhoramento da função sistólica cardíaca e ainda pela regularização do seu ritmo. Desta forma é previsível que o tratamento médico em curso tenha influenciado os resultados obtidos, principalmente ao nível da FS, da FE, do ritmo cardíaco, do rácio AE/Ao e da concentração plasmática do NT-proBNP. No entanto, desconhece-se, por parte do autor, se todos estes parâmetros são afetados na mesma proporção.

A amostra de animais com DAE associada a CMD e, principalmente aquela com DAE associada a EA, foi muito pequena, fruto da casuística inerente ao período de estágio, impossibilitando a recolha de avaliações conclusivas nestes casos. Também a amostra de animais utilizada na avaliação da concentração plasmática de NT-proBNP foi limitada por fatores económicos. Possivelmente, caso esta amostra tivesse sido alargada, fatores passíveis de ter influenciado os seus valores poderiam ter-se diluído.

A redação desta tese deparou-se também com algumas limitações nomeadamente no acesso a algum material bibliográfico e na falta de coerência da nomenclatura anatómica e funcional. Além disso, a maior parte dos estudos realizados referem-se a doenças específicas e não à DAE propriamente dita, pelo que muitos deles são de difícil extrapolação para este tema.

5. Conclusões

A DAE mostrou ser uma alteração morfológica muito prevalente na população canina apresentada a consulta de cardiologia no IVP e no Hospital Escolar da FMV-UTL, tendo-se demonstrado a sua presença em cerca de 44% destes canídeos diagnosticados com doença cardíaca, durante o período do presente estudo. Cerca de metade destes apresentavam DAE ligeira a moderada (rácio AE/Ao entre 1,5 e 2 exclusive), sendo que apenas uma pequena porção se encontrava com DAE muito grave (rácio AE/Ao $\geq 2,5$).

As doenças associadas a DAE aqui diagnosticadas dizem respeito à LDCVM, à CMD e ainda a um caso de EA, onde a LDCVM assumiu a maioria dos casos. Desta forma, a caracterização epidemiológica da DAE refletiu essencialmente a caracterização epidemiológica da LDCVM, com a predominância de canídeos de raças de pequeno e médio porte, de pelagem cerdosa, do sexo masculino e com idade média igual a 11,7 anos, à semelhança dos casos de LDCVM. Por seu turno, os casos de CMD foram representados exclusivamente por canídeos de raça de grande porte, de pelagem curta, também do sexo masculino e com idade média igual a 8,3 anos. Os machos representaram quadros clínicos mais graves, assim como os casos de DAE

associada a CMD, comparativamente aos de DAE associada a LDCVM. Foi ainda possível concluir que os sinais clínicos mais comuns, em casos de DAE, são a tosse e a intolerância ao exercício, e que o principal estímulo iatrotópico é a tosse.

No que concerne às medições ecocardiográficas nos casos de DAE, também estas refletem essencialmente os valores dos parâmetros ecocardiográficos dos casos de DAE associada a LDCVM. De facto, os casos de DAE apresentaram as médias da FS e da SSPE dentro dos limites de referência, à semelhança dos casos de LDCVM. Por outro lado, os casos de CMD apresentaram valores destes parâmetros além dos limites de referência, evidenciando a presença de insuficiência sistólica. Naqueles com DAE associada a LDCVM, apesar da FS estar dentro dos valores de referência, cerca de metade dos canídeos foram considerados também com insuficiência sistólica.

Concluiu-se ainda que o grau de DAE acompanhou o agravamento do estado clínico do paciente, assim como da função sistólica cardíaca, e ainda que o grau de DAE é significativamente maior nos machos. O grau de DAE afigurou-se também relacionado com a presença de prolapso da VM, com o espessamento dos dois folhetos da VM e com a tosse, considerando-se estes bons indicadores da sua gravidade.

A duração da onda P no eletrocardiograma mostrou estar relacionada com o grau de DAE, apresentando elevada especificidade, apesar de uma sensibilidade moderada para um *cut-off* igual a 0,045 seg.. No entanto, este parâmetro não mostrou especial interesse na avaliação do estado clínico do paciente.

O facto da maioria dos animais, em que se avaliou a concentração plasmática do NT-proBNP, apresentar os seus valores abaixo do limite superior considerado para os animais normais, assim como a ausência de correlações significativas entre este e outros parâmetros, sugerem a existência de fatores que tenham afetado os resultados. Hipóteses lançadas são os diferentes protocolos médicos a que estavam sujeitos, assim como os diferentes períodos de tempo que diferentes amostras permaneceram à temperatura ambiente, de refrigeração e congelação, e em menor grau, a variação individual, diária e semanal. No entanto, resultados como estes não são de desvalorizar uma vez que traduzem a prática clínica comum em grande parte das clínicas e hospitais veterinários do nosso país, onde todos os requisitos para o maneo das amostras são difíceis, senão mesmo impossíveis, de controlar. Com isto se reforça a importância dum maneo extremamente cuidado e rigoroso das amostras sanguíneas, e ainda a interpretação dos seus resultados a par da anamnese e sinais clínicos, assim como dos exames ecocardiográfico, eletrocardiográfico e radiográfico.

Pode concluir-se que, a avaliação da [NT-proBNP], nas condições realizadas neste estudo, não acrescenta informação útil ao quadro do paciente com DAE associada a LDCVM, acarretando

apenas o uso desnecessário de recursos, quer humanos, quer económicos, assim como maior *stress* induzido ao paciente. No entanto, é de realçar que estes resultados não descuram a utilidade deste biomarcador apontada na revisão bibliográfica, quando todas as condições de manejo recomendadas estão reunidas. O surgimento de testes rápidos para a sua medição poderia potenciar a sua utilidade, eliminando assim a interferência das condições de manejo nos resultados finais. Desta forma seriam conseguidos resultados muito mais rápidos possibilitando o seu uso em situações de urgência.

Uma vez que a informação sobre o assunto ainda é escassa, seria interessante estudar a estabilidade do NT-proBNP quando armazenado em sangue total, durante diferentes períodos de tempo, e a diferentes temperaturas, antes da centrifugação.

Concluiu-se ainda que as complicações de DAE são relativamente comuns, sendo que mais de metade da amostra apresentava já uma ou mais complicações de DAE. Por ordem decrescente de prevalência diagnosticaram-se disritmias (maioritariamente supraventriculares), HP, ICC e ainda uma suspeita de RAE. Entre as disritmias destacou-se a taquicardia sinusal, que foi desvalorizada, concluindo-se que a FA foi a disritmia patológica mais comum. Concluiu-se ainda que a ICC foi mais prevalente nos casos de DAE associada a CMD, comparativamente aos casos de DAE associada a LDCVM, e que a HP traduz a gravidade da DAE, podendo intitular-se por boa indicadora de mau prognóstico.

De uma forma geral, a ecocardiografia continua a ser considerada o melhor meio de diagnóstico de DAE, ao passo que o ECG deve ser considerado apenas como meio auxiliar, sendo particularmente útil na deteção de disritmias. Isoladamente, o ECG não deve ser considerado um teste de diagnóstico definitivo de DAE, devendo ser interpretado à luz do quadro clínico do paciente, e de outros métodos de diagnóstico, como a radiografia e o ecocardiograma. Por seu turno a avaliação do NT-proBNP, nas condições realizadas, não se mostrou fiável na sua interpretação.

ANEXOS

Anexo I

Tabela 20 – Valores de referência do ECG em cães adultos e diagnósticos diferenciais de algumas alterações encontradas no ECG. Adaptado de Ware (2007); Ettinger et al. (2000) e Abbott (2008).

Parâmetro		Valores de referência		Alterações do ECG	Condições associadas
D E R I V A Ç Ã O II	Onda P	Amplitude	0,4 mV	Aumento	Aumento do AD
		Duração	0,04 seg. 0,05 seg.(RG)	Aumento	Aumento do AE Atraso condução intraatrial
				Ausência de ondas P	Fibrilhação atrial Paragem atrial Ritmo AV
				Ondas P sem relação com QRS	Bloqueio atrioventricular de 3º grau
	Intervalo P-R	0,06-0,13 seg.		Aumento	Bloqueio AV 1º grau
				Diminuição (e onda P sobreposta ao QRS)	Ritmo AV
				Variáveis	Bloqueio AV 2º/3º grau Alteração do tónus vagal*
	Complexo QRS	Amplitude da onda R	2,5 mV 3 mV (RG)	Aumento (II e aVF)	Aumento do VE
				Onda R alta e Q profunda (II)	Aumento biventricular
				Diminuição (<0,5 mV)	Derrame pericárdico/pleural; Hipovolémia; Hipotireoidismo; hipercalémia; Dificuldade da transmissão do impulso elétrico ¹
				Alternância na altura do QRS	Derrame pericárdico
		Duração	0,05 seg. 0,06 seg.(RG)	Aumentada	Aumento do VE Bloqueios de ramo Impulso de origem ventricular
				Ausência de QRS (com onda P)	Bloqueio AV 2º grau
	Segmento S-T	Depressão <0,2 mV Elevação <0,15 mV		Elevação/ depressão	Anóxia/ isquémia Necrose miocárdica
	Onda T	<25% amplitude da onda R ou 0,5-1,0 mV ² (positiva, negativa ou bifásica)		Alta e bicuda (com bradicardia, sem ou com ondas P baixas e QRS largos e baixos)	Hipercalémia grave Hipóxia miocárdica
	Intervalo Q-T	0,15-0,25 (até 0,27) seg.		Aumento	Aumento QRS; Bradicardia; Intoxicação por etilenoglicol; Hipocalcémia/Hipocalémia*
				Diminuição	Hipercalcémia* Hipercalémia* Intoxicação por digitálicos*
Eixo elétrico no plano frontal	+40 a +100º		Desvio para a direita +100 a +180º	Hipertrofia do VD Bloqueio do ramo direito	
			Desvio para a esquerda +40 a -40º	Hipertrofia do VE Bloqueio do ramo esquerdo	
Frequência cardíaca	70-160 bpm 60-140 bpm (RG)		Aumentada	Taquicardia	
			Diminuída	Bradicardia	
Ritmo	Ritmo sinusal; arritmia sinusal respiratória:				

RG – raças grandes; AV – atrioventricular; AE – átrio esquerdo; AD – átrio direito; VE – ventrículo esquerdo; VD – ventrículo direito; *Ware (2007); ²Abbott (2008)

¹Derrame pericárdio/ pleural, obesidade, edema subcutâneo, pneumotórax, edema pulmonar.

Tabela 21 – Valores de referência dos principais parâmetros ecocardiográficos estudados na avaliação de LDCVM e CMD no cão, principais alterações e condições associadas. Adaptado de Fuentes (2008); Ware (2006); Bonagura e Fuentes (2000); Boon (2006a)

Parâmetro	Valores de referência	Alteração	Condições associadas
Fração de encurtamento (FS)	25-40 %	Diminuído	Insuficiência sistólica
		Aumentado	Hipertrofia concêntrica Hipercinésia
Fração de ejeção (FE)	50-65%	Diminuído	Insuficiência sistólica
		Aumentado	Hipertrofia concêntrica Hipercinésia
Separação do septo ao ponto E (SSPE)	5-8 mm ≤6mm#	Aumentada	Insuficiência sistólica
Pico de velocidade do fluxo transpulmonar	<1,5 m/s*	Aumentada	Obstrução da saída ventricular direita Aumento do fluxo transvalvar Aumento do tônus simpático
		Diminuído	Diminuição do débito cardíaco
Pico de velocidade do fluxo transaórtico	<1,7 m/s** <2,0 m/s*** 0,9-1,7 m/s#	Aumentada	Obstrução da saída ventricular esquerda; Aumento do fluxo transvalvar Aumento do tônus simpático
		Diminuído	Diminuição do débito cardíaco
Velocidade do fluxo transmitral; Rácio E/A	Onda E – 0,5-1,0 m/s Onda A – 0,3-0,6 m/s	Diminuído	Insuficiência diastólica esquerda Aumento da FC
		Aumentado	Aumento do fluxo transmitral# Aumento da pressão AE Cardiomiopatia restritiva ² Diminuição da FC
Velocidade do fluxo transtricúspide; Rácio E/A	Onda E – 0,3-0,9 m/s Onda A – 0,3-0,6 m/s	Diminuído	Insuficiência diastólica direita
		Aumentado	Aumento do fluxo transtricúspide
Rácio AE/Ao	1 (modo M) ≤1,5 (modo 2D, corte transversal)	Aumentado	Dilatação atrial esquerda
		Diminuído	Dilatação aórtica
Velocidade do refluxo mitral	5-6 m/s ¹	Aumentada	Hipertensão sistêmica ¹ Obstrução da saída ventricular esquerda ¹
		Diminuída	Hipotensão ¹ Pressão AE elevada ¹ Insuficiência sistólica ¹

*Vista paraesternal direita, corte transversal; **vista paraesternal esquerda caudal de 5 câmaras;

***Vista subcostal; #Ware (2006); ¹Bonagura e Fuentes (2000)

Tabela 22 – Classificação do sopro cardíaco consoante a sua intensidade. Adaptado de Ware (2006).

Grau	Descrição
I	Sopro muito leve; audível apenas em ambiente silencioso após minutos de auscultação
II	Sopro leve mas facilmente auscultável
III	Sopro de intensidade moderada
IV	Sopro alto mas sem frémito pré cordial
V	Sopro alto com frémito pré cordial
VI	Sopro muito alto que pode ser percebido com o estetoscópio ligeiramente afastado da parede torácica; acompanhado de frémito pré cordial

Tabela 23 – Classificação da IC segundo os critérios modificados da “New York Heart Association” (NYHA) (adaptado de Ettinger & Sutter, 1970; de Moraes, 2000; Ware, 2006; Atkins et al., 2009).

Classe	Descrição
I	Doença cardíaca presente Sem sinais de IC ou intolerância ao exercício Cardiomegália ausente a ligeira
II	Sinais de doença cardíaca: intolerância ao exercício Cardiomegália evidente na radiografia torácica
III	Sinais de IC durante a atividade física normal ou apenas noturnos (ex.: tosse, ortopneia) Cardiomegália evidente na radiografia torácica Edema pulmonar ou derrame pleural/ascite
IV	IC grave com sinais clínicos em repouso ou à mínima atividade física Sinais radiográficos de ICC e cardiomegália

Tabela 24 - Classificação da IC segundo os critérios do “International Small Animal Cardiac Health Council” (ISACHC) (adaptado de de Moraes, 2000).

Classe		Descrição	
I	Ia	Assintomático (sopro cardíaco no exame físico)	Cardiomegália ausente a ligeira
	Ib		Cardiomegália presente
II		IC ligeira a moderada Sinais clínicos de IC em repouso ou com exercício ligeiro (intolerância ao exercício, tosse, dispneia, ascite)	
III	IIIa	IC grave (dispneia, ascite, hipoperfusão em descanso)	É possível tratamento em casa
	IIIb		É exigida a hospitalização (edema pulmonar, derrame pericárdico ou pleural, ascite, choque cardiogénico). Risco de vida.

Tabela 25 – Novo sistema de classificação da LDCVM e propostas de diagnóstico e tratamento segundo a classe de IC, de cães de raças pequenas, segundo o “American College of Veterinary Medicine” (ACVIM). Adaptado de Atkins et al. (2009) e Atkins (2011).

Classe		Descrição	Diagnóstico	Tratamento
A		Elevado risco de LDCVM. Sem sopro cardíaco. (ex.: CKCS)	Raças pequenas devem fazer avaliações regulares; Participação em rastreios anuais	Sem medicamentos nem dieta. Não cruzar animais com RM.
B	B1	Com sopro cardíaco. Assintomático. Sem cardiomegalia.	Radiografia torácica Medição da PA Ecocardiografia Análises laboratoriais básicas ¹	Sem medicamentos nem dieta. Reavaliação em 12 meses.
	B2	Com sopro cardíaco. Assintomático. Cardiomegalia.		IECAS* e Dieta ² * B-bloqueadores** (↑DAE) Pimobendano, digoxina, amlodipina e espironolactona**
C	Ca	Insuficiência cardíaca aguda Requer hospitalização	Radiografia torácica Ecocardiografia Análises laboratoriais básicas ¹ , (sendo prudente um painel mais completo ²) NT-proBNP sérico	Furosemida, Pimobendano, Oxigenioterapia, Abdomino./Toracocentese, Sedação, “Nursing care”, Nitroprussiato de sódio e/ou dobutamina CRI IECA* Nitroglicerina 2%**
	Cc	Insuficiência cardíaca crónica Tratamento em casa		Furosemida, Pimobendano, IECA Espironolactona* Digoxina (se FA)* B-bloqueadores/diltiazem** Supressor da tosse** Broncodilatador** <u>Dieta</u> - Calorias ⁴ e proteína adeq. - Restrição moderada de Na+ - Supl. K+ (se hipocalémia) - Supl. Mg+ (se hipomagnesiémia) - Supl. AG*
D	Da	Insuficiência cardíaca refratária Requer hospitalização	Radiografia torácica Ecocardiografia Análises laboratoriais básicas ¹ , (sendo prudente um painel mais completo ²) NT-proBNP sérico	Furosemida (bolus ou CRI) Água à descrição Abdomino./Toracocentese Oxigenioterapia/ ventilação assistida Vasodilatadores arteriais (VA) ⁵ Pimobendano (TID)** Pimobendano, VA, dobutamina (CRI) * Sildenafil e broncodilatador**
	Dc	Insuficiência cardíaca refratária Tratamento em casa		Furosemida, Espironolactona, IECA Dieta (= Cc) Hidroclorotiazida* Pimobendano (TID), Digoxina, Sildenafil, B-bloqueador, Supressor da tosse, Broncodilatador **

PA – pressão arterial; IECAS – inibidores da enzima conversora da angiotensina; DAE – dilatação atrial esquerda; FA – fibrilhação atrial; AG – ácidos gordos

*Não existe um consenso. Maioria recomenda.

** Não existe um consenso. Maioria não recomenda.

¹ Mínimo: hematócrito, concentração das proteínas totais, concentração da creatinina sérica e urianálise; ² Restrição de sal ligeira, elevada palatibilidade e quantidade adequada de proteína e carboidratos; ³ Hemograma, perfil bioquímico e urianálise; ⁴ 60 Kcal/Kg de peso vivo, ⁵ Nitroprussiato de sódio, hidralazina ou amlodipina.

Tabela 26 – Resumo dos critérios de diagnóstico usados de acordo com o sistema de classificação da doença cardíaca modificado criado pelo “California Animal Hospital Veterinary Specialty Group” (CAH). Adaptado de Ettinger et al. (2012).

Grau	Crítérios de diagnóstico	Tratamento recomendado
0	Sem sinais clínicos nem evidência de doença cardíaca no exame físico e exames complementares de diagnóstico.	Não
1	Sem sinais clínicos nem alterações no ECG e radiografia. Alterações ecocardiográficas mínimas. Sopro cardíaco possível.	Não
2 ^a	Sem sinais clínicos. Uma ou mais das seguintes alterações: sopro cardíaco, VHS>9,7 ou aumento cardíaco ao longo do tempo, rácio AE/Ao<1,7, FS alterada, leve hipertrofia ou dilatação atrial ou ventricular, estrutura e/ou função da VM alterada, disritmia assintomática.	Não
2b	Sinais clínicos (tosse paroxística, intolerância ao exercício ou taquipneia induzida pelo exercício). rácio AE/Ao≥1,7 e alterações do grau 2a.	Depende
3 ^a	Sinais clínicos de doença cardíaca controlados pelo tratamento.	Sim
3b	Sinais clínicos de doença cardíaca que frequentemente não são bem controlados pelo tratamento. Ajustes frequentes da terapêutica.	Sim
4 ^a	Insuficiência cardíaca esquerda (edema pulmonar, tosse, dispneia, taquipneia ou síncope com ou sem convulsões)	Sim
4b	Insuficiência cardíaca direita (distensão venosa, ascite, derrame pleural, periférico ou generalizado, hepatomegália ou esplenomegália)	Sim
4c	Insuficiência cardíaca biventricular. Combinação dos graus 4a e 4b.	Sim

ECG – eletrocardiograma; VHS – *Vertebral heart score*; AE/Ao – aurícula esquerda/aorta;

Tabela 27 – Comparação entre o sistema de classificação cardíaco canino CAH modificado de quatro estadios, a CAH cardiac disease grading system, a ISACHC e o novo sistema de classificação da ACVIM da doença cardíaca em cães. Adaptado de Ettinger et al. (2012).



CAH simplificada	Descrição	Tratamento recomendado	CAH	ISACHC	ACVIM
0	Normal	Não	0	Normal	A
1	Sem sinais clínicos de doença cardíaca; Rácio AE/Ao<1,7	Não	1 ou 2a	Ia ou Ib	B1 ou B2
2	Rácio AE/Ao≥1,7; sinais clínicos normalmente presentes	Talvez*	2b ou 3 ^a	Ib	C
3	Resposta fraca ao tratamento; ajustes da medicação frequentes; IC refratária	Sim	3b, 4a, 4b ou 4c	II ou III	C ou D

*Tratamento da doença cardíaca leve é baseado nos sinais clínicos e normalmente recomendada, no entanto está dependente da escolha do médico veterinário regarding dieta e exercício físico e o tratamento de doenças concomitantes.

Tabela 28 - Fatores associados com o aumento da concentração do NT-proBNP em humanos.
Adaptado de van Kimmenade & Januzzi (2009)

Fisiológicos	Cardiovasculares	Extra cardíacos
Idade Gênero fêmea	Insuficiência cardíaca Isquemia Disritmia Doença cardíaca valvar Hipertensão com hipertrofia VE Insuficiência VE	Embolismo pulmonar <i>Cor pulmonale</i> Sépsis Hipertensão pulmonar Hipertiroidismo Insuficiência renal Tumores pulmonares Hemorragia intracerebral Doença hepática grave Excesso de cortisol Síndrome obstrutivo da apneia do sono

Anexo II - Informações recolhidas durante a consulta médico-veterinária com a ajuda do proprietário do animal

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"><div style="text-align: center;"><p>UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA Faculdade de Medicina Veterinária Estágio curricular no IVP</p></div><div style="text-align: center;"></div></div> <p style="text-align: center; font-weight: bold;">Formulário realizado no âmbito da tese de mestrado integrado em Medicina Veterinária</p>

___/___/___

1. Identificação do paciente

- a. Nome _____ b. Raça _____ c. Sexo F ☐ M ☐
- d. Idade _____ e. Peso _____ f. Pelagem: Curta ☐ Comprida ☐ Cerdosa ☐
- g. CC: Caquético ☐ Magro ☐ Normal ☐ Gordo ☐ Obeso ☐
- h. Proprietário _____ Contacto _____

2. Doença cardíaca e sinais clínicos

- a. Doença _____ Data de diagnóstico ___/___/___
- b. Estímulo iatrotópico _____
- c. Sinais clínicos

Não sintomático ☐

Sintomático ☐

<u>Sinais não congestivos</u>		<u>Sinais congestivos</u>		
Tosse		Ascite		
Fraqueza/ letargia		Edema subcutâneo		
Taquipneia		Derrame pleural		
Dispneia		Derrame pericárdico		
Desconforto em dec. lateral		<u>Outros:</u>		
Posição ortopneica				
Recusa/ Intolerância ao exercício				
Anorexia				
Síncope				

3. Exame físico

Atitude: Activo ☐ Deprimido ☐

Postura: Normal ☐ Ortopneia ☐

Mucosas: Normais ☐ Pálidas ☐ Cianose ☐ Icterícia ☐ Congestão ☐

TRC: Normal ☐ Aumentado ☐

Jugular: Ingurgitamento ☐ Pulso jugular ☐

Pulso arterial: Fraco ☐ Forte ☐

Auscultação cardíaca: Normal ☐ Sopro sistólico apical esquerdo ☐

Respiração: Normal

Fervores húmidos ☐ Sibilos respiratórios ☐ Dispneia ☐

4. Tratamento

a) Tratamento inicial e resposta

Fármaco	Dose, Intervalo e frequência de administração

b) Tratamento de manutenção

Fármaco	Dose, Intervalo e frequência de administração

5. Doenças concomitantes

Doença	Sinais clínicos	Terapêutica	Data de diagnóstico

Anexo III – Imagens ecocardiográficas e eletrocardiográficas, de animais com DAE, obtidas no IVP e no Hospital Escolar da FMV-UTL durante o período de estágio

Figura 13 - Imagem ecocardiográfica (modo 2D, corte transaórtico em vista paraesternal direita) do canídeo Picatchu, Shitzu, 11 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP.



Figura 14 - Imagem eletrocardiográfica (derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV) do canídeo Picatchu, Shitzu, 11 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP.

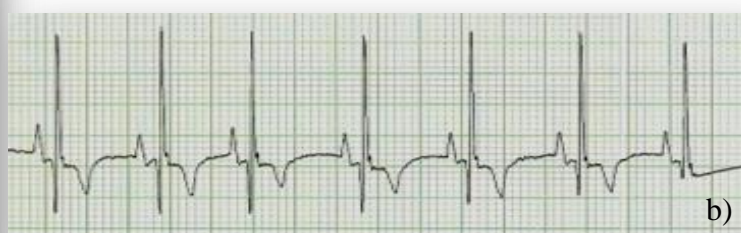


Legenda – a). Ao=15,6 mm AE=18,2 mm Rácio AE/Ao=1,20; b) duração da onda P igual a 0,04 seg..

Figura 15 - Imagem ecocardiográfica (modo 2D, corte transaórtico em vista paraesternal direita) do canídeo Joana, Caniche, 13 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagens originais obtidas na FMV-UTL.



Figura 16 - Imagem eletrocardiográfica (derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV) do canídeo Joana, Caniche, 13 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida na FMV-UTL.

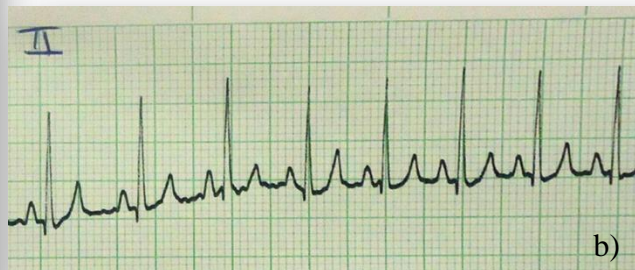


Legenda – a) Ao=17mm AE=30 mm Rácio AE/Ao=1,76; b) duração da onda P igual a 0,05 seg..

Figura 17 - Imagem ecocardiográfica (modo 2D, corte transaórtico em vista paraesternal direita) do canídeo King, raça Indeterminada, 13 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP.



Figura 18 - Imagem eletrocardiográfica (derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV) do canídeo King, raça Indeterminada, 13 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP.



Legenda – a) Ao=17,7 mm AE=33,9 mm Rácio AE/Ao=1,92; b) duração da onda P igual a 0,06 seg.

Figura 19 - Imagem ecocardiográfica (modo 2D, corte transaórtico em vista paraesternal direita) do canídeo Zé, raça Indeterminada, 13 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP.

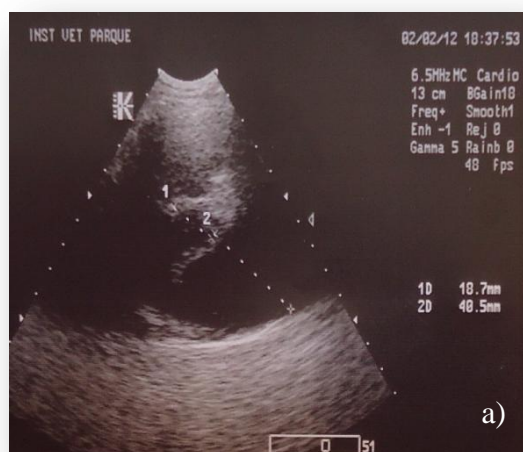


Figura 20 - Imagem eletrocardiográfica (derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV) do canídeo Zé, raça Indeterminada, 13 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP.



Legenda – a) Ao=18,7 AE=40,5 Rácio AE/Ao= 2,16; b) duração da onda P igual a 0,05 seg..

Figura 21- Imagem ecocardiográfica (modo 2D, corte transaórtico em vista paraesternal direita) do canídeo Gil, cruzado de Husky Siberiano, 11 anos, com DAE associada a CMD. Imagem original obtida no IVP.

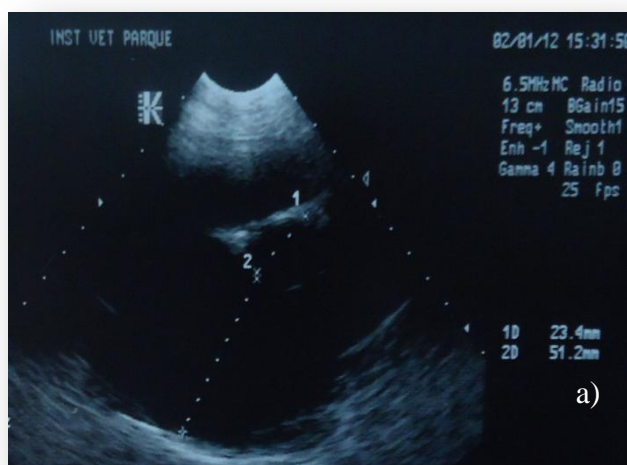


Figura 22 - Imagem eletrocardiográfica (derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV) do canídeo Gil, cruzado de Husky Siberiano, 11 anos, com DAE associada a CMD. Imagem original obtida no IVP.

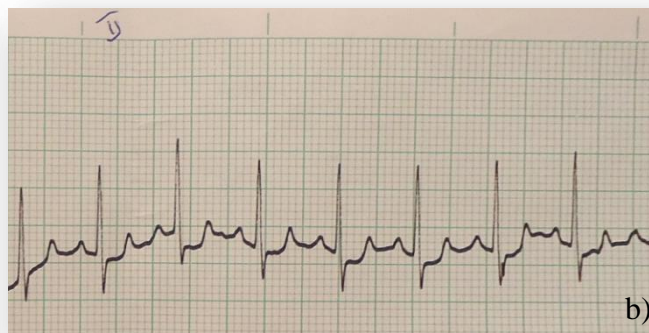


Legenda – a) Ao=23,4 AE=51,2 Rácio AE/Ao= 2,19;b) fibrilhação atrial.

Figura 23 - Imagem ecocardiográfica (modo 2D, corte transaórtico em vista paraesternal direita) do canídeo Benny, Teckel, 12 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP



Figura 24 - Imagem eletrocardiográfica (derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV) do canídeo Benny, Teckel, 12 anos, com DAE associada a LDCVM. Imagem original obtida no IVP



Legenda – a) Ao=15,3 AE=40,3 Rácio AE/Ao= 2,63; b) duração da onda P igual a 0,07 seg..

Figura 25 - Imagem eletrocardiográfica (derivação II, velocidade do papel a 25 mm/seg. e calibração a 1cm/ mV) do canídeo Bob, Cão d'Agia Português, 8 anos, com DAE associada a EA. Imagem original obtida no IVP

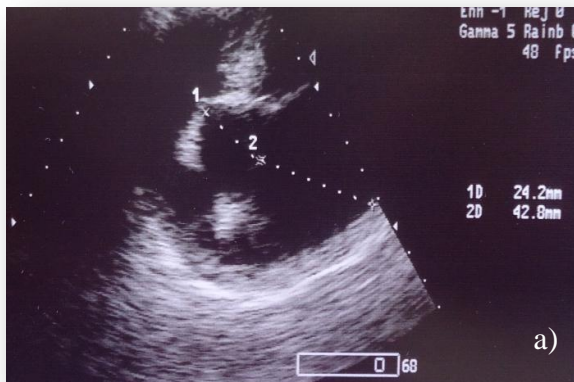


Figura 26 - Imagem ecocardiográfica (modo 2D, corte transaórtico em vista paraesternal direita) do canídeo Bob, Cão d'Agia Português, 8 anos, com DAE associada a EA. Imagem original obtida no IVP.



Legenda – a) Ao=24,2 AE=42,8 Rácio AE/Ao= 1,77; b) Fibrilhação atrial e extrassístole ventricular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abhayaratna, W. P., Seward, J. B., Appleton, C. P., Douglas, P. S., Oh, J. K., Tajik, A. J., & Tsang, T. S. M. (2006). Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(12), 2357.
- Abbott, A. J. (2008). Chapter 6 –Acquired valvular disease. In L. P. Tilley, F. W. K. Smith, M. A. Oyama & M. M. Sleeper, *Manual of canine and feline cardiology*, (4^a ed., pp. 110-137). Missouri: Saunders Elsevier
- Atkins, C. (2011). Mitral valve disease in dogs - What do the experts say? The ACVIM consensus report on mitral valve disease in the dog. Apresentado em Proceedings of the 36th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA, Jeju, Korea.
- Atkins, C., Bonagura, J., Ettinger, S., Fox, P., Gordon, S., Haggstrom, J., Hamlin, R., et al. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1142–1150.
- Atkinson, K. J., Fine, D. M., Thombs, L. A., Gorelick, J. J., & Durham, H. E. (2009). Evaluation of Pimobendan and N-Terminal Probrain Natriuretic Peptide in the Treatment of Pulmonary Hypertension Secondary to Degenerative Mitral Valve Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1190-1196.
- Bavegems V., Duchateau, L., Sys, S. U., Rick, A. D. (2007) Echocardiographic reference values in whippet. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 48(3), 230-238.
- Bavegems, V., Duchateau, L., Ham, L. V., Rick, A. D., & Sys, S. U. (2009). Electrocardiographic reference values in whippets. *The Veterinary Journal*, 182(1), 59–66.
- Bonagura, J. D. (1983). M-mode echocardiography: basic principles. *Veterinary Clinic of North American Small Animal Practice*, 13(2), 299-319.
- Bonagura, J. D. & Fuentes, V. L. (2000). Ecocardiografia. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman, *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do cão e do gato*, (5^a ed., vol.1). Guanabara Koogan.
- Boon, J. A. (2006a). Chapter 3 – Evaluation of size, function, and hemodynamics, In J. A. Boon, *Manual of Veterinary Echocardiography*, (2^a ed., pp. 151-209). Oxford: Blackwell Publishing.
- Boon, J. A. (2006b). Chapter 4 – Acquired heart disease: Mitral insufficiency. In J. A. Boon, *Manual of Veterinary Echocardiography*, (2^a ed., pp. 261-285). Oxford: Blackwell Publishing.
- Borgarelli, M., Savarino, P., Crosara, S., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Poggi, M., Bellino, C., et al. (2008). Survival Characteristics and Prognostic Variables of Dogs with Mitral Regurgitation Attributable to Myxomatous Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 120-128.

- Borgarelli, M., Tarducci, A., Zanatta, R., & Häggström, J. (2007). Decreased systolic function and inadequate hypertrophy in large and small breed dogs with chronic mitral valve insufficiency. *Journal of veterinary internal medicine*, 21(1), 61–67.
- Borgarelli, M., Zini, E., D'Agnolo, G., Tarducci, A., Santilli, R. A., Chiavegato, D., Tursi, M., Prunotto, M. & Häggström, J. (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepard dogs and in small breeds. *Journal of Veterinary Cardiology*, 6(2), 27-34.
- Boswood, A. (2007). Laboratory tests for the diagnosis of heart disease and failure in dogs and cats. Apresentado em *Proceedings of the Small Animal Veterinary Association*, Sydney, Australia.
- Boswood, A., Dukes-McEwan, J., Loureiro, J., James, R. A., Martin, M., Stafford-Johnson, M., Smith, P., et al. (2008). The diagnostic accuracy of different natriuretic peptides in the investigation of canine cardiac disease. *Journal of Small Animal Practice*, 49, 26-32
- Brown, O. R., Harrison, D. C., & Popp, R. L. (1974). An Improved Method for Echographic Detection of Left Atrial Enlargement. *Circulation*, 50(1), 58-64.
- Buchanan, J. W. (2000). Vertebral scale system to measure heart size in radiographs, *Veterinary Clinical North American Practice*, 30(2), 379-393.
- Buchanan, J. W., Kelly, A. M. (1964). Endocardial splitting of the left atrium in the dog with hemorrhage and hemopericardium. *Journal of American Veterinary Radiology Society*, 5(1), 28-38.
- Burk, R. L. & Feneey, D. A. (2003). The thorax. In R. L. Burk & D. A. Feneey, *Small Animal Radiology and Ultrasound: A Diagnostic Atlas and Text*, (pp. 25-248). Missouri: Saunders Elsevier Science.
- Carlsson, C., Häggström, J., Eriksson, A., Järvinen, A.-K., Kvart, C., & Lord, P. (2009). Size and Shape of Right Heart Chambers in Mitral Valve Regurgitation in Small-Breed Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(5), 1007-1013.
- Chetboul, V., Pouchelon, J.-L., Bureau-Amaglio, S., & Tessier, D. (1999). Cardiopathies acquises. In *Échocardiographie et écho-Doppler du chien et du chat - atlas en couleur* (pp. 100-108). Paris: Masson.
- Chetboul, V., Serres, F., Tissier, R., Lefebvre, H. P., Sampedrano, C. C., Gouni, V., Poujol, L., et al. (2009). Association of Plasma N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Concentration with Mitral Regurgitation Severity and Outcome in Dogs with Asymptomatic Degenerative Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(5), 984-994.
- Chetboul, V., Tissier, R., Villaret, F., Nicolle, A., Déan, E., Benalloul, T., Pouchelon, J. (2004). Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, écho-doppler de l'endocardiose mitrale chez le Cavalier King Charles en France : etude rétrospective de 451 cas (1995 à 2003). *Canadian Veterinary Journal*, 45, 1012-1015.

- Chiavegato, D., Borgarelli, M., D'Agnolo, G., & Santilli, R. A. (2009). Pulmonary hypertension in dogs with mitral regurgitation attributable to myxomatous valve disease. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 50(3), 253-258.
- Collins, S. A., Patteson, M. W., Connolly, D. J., Brodbelt, D. C., Torrance, A. G., & Harris, J. D. (2010). Effects of sample handling on serum N-terminal proB-type natriuretic peptide concentration in normal dogs and dogs with heart disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 12(1), 41-48.
- Core, R. Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
- Crosara, S., Borgarelli, M., Perego, M., Häggström, J., La Rosa, G., Tarducci, A., & Santilli, R. A. (2010). Holter monitoring in 36 dogs with myxomatous mitral valve disease. *Australian veterinary journal*, 88(10), 386-392.
- De Francesco Terri (2008). Cardiac biomarkers: a blood test for heart disease?. Apresentado em *Proceeding of the Latin American Veterinary Conference*, Lima, Peru.
- De Moraes, H. A. (2000). Fisiopatologia da insuficiência cardíaca e avaliação clínica da função cardíaca. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman, *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do cão e do gato*, (5ª ed., vol.1). Guanabara Koogan.
- De Oliveira Cavalcanti, G. A., Muzzi, L., Aparecida, R., & Baracat de Araújo, R. (2010). Evaluation of left atrium in two-dimensional and M-mode echocardiography in Brazilian boxer dogs. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, (1), 1-8.
- Disatian, S. (2010). Myxomatous Degenerative Mitral Valve Disease: An Update. *Thai Journal of Veterinary Medicine*, 40(2), 151-157.
- Eckstein, J., Verheule, S., de Groot, N., Allessie, M., & Schotten, U. (2008). Mechanisms of perpetuation of atrial fibrillation in chronically dilated atria. *Progress in biophysics and molecular biology*, 97(2-3), 435-451.
- Edhouse, J., Thakur, R. K., & Jihad, J. M. (2003). ABC of clinical electrocardiography: Conditions affecting the left side of the heart. *British Medical Journal*, 324, 1264-1267
- Ettinger, S. J., Farace, G., Forney, S. D., Frye, M., & Beardow, A. (2012). Evaluation of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in dogs with and without cardiac disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240(2), 171-180.
- Ettinger, S. J., Le Bobinnec, G. & Côté, E. (2000). Electrocardiografia. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman, *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do cão e do gato*, (5ª ed., vol.1). Guanabara Koogan.
- Ettinger, S. J. & Prosek, R. (2010). Biomarkers of cardiovascular disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman (eds): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, Volume 2. (pp.1187-1193). 7ª ed. Missouri: Elsevier.

- Ettinger, S. J. & Sutter, P. F. (1970). The recognition of cardiac disease and congestive heart failure. In S. J. Ettinger, & P. F. Sutter (eds): *Canine Cardiology*. (pp. 215), Philadelphia WB Saunders.
- Farace G, Beardow A, Carpenter C, et al. (2008). Effect of shipping temperature on the canine N-terminal prohormone atrial natriuretic peptide and N-terminal prohormone brain natriuretic peptide. Apresentado em *Proceedings. 26th Annual Forum American College Veterinary Internal Medicine*.
- Fine, D. M., Declue, A. E., Reinero, C. R. (2008) Evaluation of circulating amino terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration in dogs with respiratory distress attributable to congestive heart failure or primary pulmonary disease. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 232(11), 1674-1679.
- Fuentes, V. L. (2008). Chapter 4 – Echocardiography and Doppler Ultrasound. In L. P. Tilley, F. W. K. Smith, M. A. Oyama & M. M. Sleeper, *Manual of canine and feline cardiology*, (4^a ed., pp.78-98). Missouri: Saunders Elsevier.
- Gough A. (2007). Radiographic and Ultrasonographic Signs. In A. Gough, *Differential Diagnosis in Small Animal Medicine*. (pp. 267). Oxford: Blackwell Publishing.
- Guglielmini, C., Chetboul, V., Pietra, M., Pouchelon, J. L., Capucci, A. & Cipone, M. (2000). Influence of Left Atrial Enlargement and Body Weight on the Development of Atrial Fibrillation: Retrospective Study on 205 Dogs. *The Veterinary Journal*, 160, 235-241.
- Gulander, E. G., Gonenc, R., Kaya, U., Aksoy, O., & Biricik, H. S. (2005). Vertebral scale system to measure heart size in thoracic radiographs of Turkish Shepherd (Kangal) dogs. *Turkish Journal of Veterinary Animal Science*, 29, 723–726.
- Haddad, F., Kudelko, K., Maercier, O., Vrtovec, B., Zamanian, R. T. & Perez, V. J. (2011). Pulmonary Hypertension Associated With Left Heart Disease: Characteristics, Emerging Concepts, and Treatment Strategies. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 54, 154-167.
- Hägglström, J., Boswood, A., O’Grady, M., Jöns, O., Smith, S., Swift, S., Borgarelli, M., et al. (2008). Effect of Pimobendan or Benazepril Hydrochloride on Survival Times in Dogs with Congestive Heart Failure Caused by Naturally Occurring Myxomatous Mitral Valve Disease: The QUEST Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(5), 1124-1135.
- Hägglström, J., Hamlin, R. L., Hansson, K., & Kvart, C. (1996). Heart rate variability in relation to severity of mitral regurgitation in Cavalier King Charles Spaniels. *Journal of Small Animal Practice*, 37, 69-75.
- Hägglström, J., Hansson, K., Kvart, C., Pedersen, H. D., Vuolteenaho, O., Olsson, K. (2000). Relationship between different natriuretic peptides and severity of naturally acquired mitral regurgitation in dogs with chronic myxomatous valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 2(1), 7-16.
- Hägglström, J., Kvart, C., & Pedersen, H. D. (2005). Acquired Valvular Heart Disease. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine – Diseases of Dog and Cat* (6^a ed., Vol. 2, pp. 1022-1035). St Louis: Elsevier Saunders 2005.

- Häggström, J., Pedersen, H. D., & Kvart, C. (2004). New insights into degenerative mitral valve disease in dogs. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 34, 1209-1226
- Hansson, K., Häggström, J., Kvart, C., Lord, P. (2002) Left atrial to aortic root indices using two-dimensional and M-mode echocardiography in Cavalier King Charles Spaniel with and without left atrial enlargement. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 43(6), 568-575.
- Hansson, K., Häggström, J., Kvart, C., Lord, P. (2005). Interobserver variability of vertebral heart size measurements in dogs with normal and enlarged hearts. *Veterinary Radiology Ultrasound*, 46 (2), 122-130
- Jensen, J., Ma, L.-P., Fu, M. L. X., Svaninger, D., Lundberg, P.-A., & Hammarsten, O. (2010). Inflammation increases NT-proBNP and the NT-proBNP/BNP ratio. *Clinical Research in Cardiology*, 99(7), 445-452.
- Kayar A., Gonul R., Or E.M., Uysal A. (2006). M-mode echocardiographic parameters and indices in the normal German Shepherd dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 47, 5, 482-486.
- Kellihan, H. B., MacKie, B. A., & Stepien, R. L. (2011). NT-proBNP, NT-proANP and cTnI concentrations in dogs with pre-capillary pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 13(3), 171-182.
- Kellihan, H. B., Oyama, M. A., Reynolds, C. A., & Stepien, R. L. (2009). Weekly variability of plasma and serum NT-proBNP measurements in normal dogs. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S93-S97.
- Kellum, H. B., & Stepien, R. L. (2007). Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1258-1264.
- Kihara, Y., Sasayama, S., Miyazaki, S., Onodera, T., Susawa, T., Nakamura, Y., Fujiwara, H., et al. (1988). Role of the left atrium in adaptation of the heart to chronic mitral regurgitation in conscious dogs. *Circulation research*, 62(3), 543-553.
- King, A. S. (1999). Anatomy of the heart. In A.S. King, *The Cardiorespiratory System*, (pp. 488-504). Oxford: Blackwell Science.
- Kittleson, M. D. (1998). Myxomatous atrioventricular valvular degeneration. In M. D. Kittleson & R. D. Kienle, *Small Cardiovascular Medicine*, (pp. 297-317). St. Louis: Mosby.
- Kvart, C. & Häggstrom, J. (2000). Cardiopatia valvular adquirida. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman, *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do cão e do gato*, (5ª ed., vol.1, pp. 833-845). Guanabara Koogan.
- Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., Picard, M. H., et al. (2005). Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European

Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 18(12), 1440-1463.

- Le Bobinnec, G. (2010). Proposal for a new simple echo index predicting congestive heart failure (CHF) in Mitral Valve Disease (MVD). Apresentado em *Proceedings of the 35th World Small Animal Veterinary Congress*, Geneva, Switzerland.
- Le Roux, A., Rademacher, N., Saelinger, C., Rodriguez, D., Pariaut, R., & Gaschen, L. (2012). Value of tracheal bifurcation angle measurement as a radiographic sign of left atrial enlargement in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 53(1), 28-33.
- Lewis, T., Swift, S., Woolliams, J. A., & Blott, S. (2011). Heritability of premature mitral valve disease in Cavalier King Charles spaniels. *The Veterinary Journal*, 188(1), 73-76.
- Li, D., Fareh, S., Leung, T. K., & Nattel, S. (1999). Promotion of Atrial Fibrillation by Heart Failure in Dogs: Atrial Remodeling of a Different Sort. *Circulation*, 100(1), 87-95.
- Liu, T. & Li, G. (2008). Pulmonary vein dilation: Another crosslink between left atrial enlargement and atrial fibrillation?, *International Journal of Cardiology*, 123, 193-194.
- Ljungvall, I. (2011). The left ventricle in dogs with myxomatous mitral valve disease: remodeling and overall performance. Doctoral thesis, Upssala: Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Science, Swedish University of Agricultural Sciences.
- Lobo L., Canada N., Bussadori C., Gomes J.L., Carvalheira J. (2008). Transthoracic echocardiography in Estrela Mountain dogs: Reference values for the breed. *The Veterinary Journal*, 177, 2, 250-259.
- Lombard, C. W. (1984). Normal values of the canine M-mode echocardiogram. *American Journal of Veterinary Research*, 45, 10, 2015-2018.
- Lombard, C. W. & Spencer, C. (1985). Correlation of radiographic, echocardiographic and electrocardiographic signs of left heart enlargement in dogs with mitral regurgitation. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 26(3), 89-97.
- Lord, P., Hansson, K., Kvart, C., & Häggström, J. (2010). Rate of change of heart size before congestive heart failure in dogs with mitral regurgitation. *Journal of Small Animal Practice*, 51(4), 210-218.
- Martin, M. (2000). *Small Animals ECGs: An Introductory guide*. Oxford: Blackwell Science.
- Moonarmart, W., Boswood, A., Fuentes, V. L., Brodbelt, D., Souttar, K., & Elliott, J. (2010). N-terminal pro B-type natriuretic peptide and left ventricular diameter independently predict mortality in dogs with mitral valve disease. *Journal of Small Animal Practice*, 51(2), 84-96.

- Mow, T. & Pederson, H. D. (1999). Increased Endothelin-Receptor Density in Myxomatous Canine Mitral Valve Leaflets. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 34 (2), 254-260
- Muzzi R.A.L., Muzzi L.A.L., Araújo R.B., Cherem M. (2006). Echocardiographic indices in normal German shepherd dogs. *Journal of Veterinary Science*, 7, 2, 193-198.
- Odhelius, A. (2005). *Degenerative mitral valve disease: Prevalence in King Charles Spaniels*. Master thesis. Uppsala: Department of Anatomy and Physiology, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Sciences, Swedish University of Agricultural Sciences.
- O'Leary C.A., Mackay B.M., Taplin R.H., Atwell R.B. (2003). Echocardiographic parameters in 14 healthy English Bull Terriers. *Australian Veterinary Journal*, 81, 9, 535-542.
- Olsen, L. H., Fredholm, M., & Pedersen, H. D. (1999). Epidemiology and inheritance of mitral valve prolapse in Dachshunds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 448-456.
- Olsen, L. H., Häggström, J. & Petersen, H. D. (2010). Acquired Valvular Heart Disease. In S. J. Ettinger & E. Feldman. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, (7^a edição, pp. 1299-1319)
- Oyama, M. A. (2004). Advances in echocardiography. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*, 34(2004), 1083-1104
- Oyama, M. A. (2008a). Chapter 7 - Canine cardiomyopathy. In L. P. Tilley, F. W. K. Smith, M. A. Oyama & M. M. Sleeper, *Manual of canine and feline cardiology*, (4^a ed., pp. 139-150). Missouri: Saunders Elsevier
- Oyama, M. A. (2008b). Using BNP tests in dogs & cats with heart disease. In *ACVIM Proceedings 2008*, American College of Veterinary Internal Medicine. 105 – 106.
- Oyama, M. A. (2009a). Biochemical markers of heart disease. Apresentado em *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference*, Barcelona, Espanha.
- Oyama, M. A. (2009b). Neurohormonal activation in canine degenerative mitral valve disease: implications on pathophysiology and treatment. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 3-11.
- Oyama, M. A., Fox, P. R., Rush, J. E., Rozansky, E. A. & Lesser, M. (2008). Clinical utility of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for identifying cardiac disease in dogs and assessing disease severity. *Journal of American Veterinary Medicine Association*; 232(10): 1496-1503.
- Oyama, M. A., & Levy, R. J. (2009). Insights into serotonin signaling mechanisms associated with canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(1), 1-10.
- Oyama, M. A., Rush, J. E., Rozanski, E. A., Fox, P. R., Reynolds, C. A., Gordon, S. G., Bulmer, B. J., et al. (2009). Assessment of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration for differentiation of congestive heart failure from primary

respiratory tract disease as the cause of respiratory signs in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(11), 1319–1325.

- Oyama, M. A., & Singletary, G. E. (2010). The Use of NT-proBNP Assay in the Management of Canine Patients with Heart Disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(4), 545-558.
- Oyama, M. A., Sisson, D. D., Thomas, W. P. & Bonagura, J. D. (2010). Chapter 249 - Congenital heart disease. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, (7^a ed., volume 2, pp. 1283-1288). Missouri: Saunders Elsevier.
- Pakuła, D., Marek, B., Kajdaniuk, D., Krysiak, R., Kos-Kudła, B., Pakuła, P., Gatnar, A., et al. (2011). Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynologia Polska*, 62(6), 523-528
- Patel, D. A., Lavie, C. J., Milani, R. V., Shah, S. & Gilliland, Y. (2009). Clinical Implications of Left Atrial Enlargement: A Review, *The Ochsner Journal*, 9, 191-196.
- Pedersen, H. D. (2000). Diagnosing canine mixomatous mitral valve disease, *WALTHAM Focus*, 10 (1), 1-9.
- Peddle, G. D., & Buchanan, J. W. (2010). Acquired atrial septal defects secondary to rupture of the atrial septum in dogs with degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 12(2), 129-134.
- Pedersen, H. D., & Häggström, J. (2000). Mitral valve prolapse in the dog: a model of mitral valve prolapse in man. *Cardiovascular research*, 47(2), 234–243.
- Piantedosi, D., Cortese, L., Loria, A., Brignola, G., Prisco, M., Persechino, A., & Ciaramella, P. (2009). Plasma atrial natriuretic peptide (proANP 31–67), B-type natriuretic peptide (Nt-proBNP) and endothelin-1 (ET-1) concentrations in dogs with chronic degenerative valvular disease (CDVD). *Veterinary Research Communications*, 33(S1), 197-200.
- Poteet, B. A. (2008). Chapter 2 - Radiology of the heart. In L. P. Tilley, F. W. K. Smith Jr., M. A. Oyama & M. M. Sleeper, *Manual of Canine and Feline Cardiology*, (4^a ed., pp. 24-48). Missouri: Saunders Elsevier.
- Pritchett, A. M., Mahoney, D. W., Jacobsen, S. J., Rodeheffer, R. J., Karon, B. L., & Redfield, M. M. (2005). Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(1), 87–92.
- Pritchett, Allison M, Jacobsen, S. J., Mahoney, D. W., Rodeheffer, R. J., Bailey, K. R., & Redfield, M. M. (2003). Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(6), 1036-1043.
- Prošek, R., Sisson, D. D., Oyama, M. A., & Solter, P. F. (2007). Distinguishing Cardiac and Noncardiac Dyspnea in 48 Dogs Using Plasma Atrial Natriuretic Factor, B-Type Natriuretic Factor, Endothelin, and Cardiac Troponin-I. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(2), 238–242.

- Pyle, R. L., Abbott, J., & MacLean, H. (2004). Pulmonary hypertension and cardiovascular sequelae in 54 dogs. *Internal Journal Appl Research Veteterinary Medicine*, 2(2), 99–109.
- Raffan, E., Loureiro, J., Dukes-McEwan, J., Fonfara, S., James, R., Swift, S., Bexfield, N., et al. (2009). The Cardiac Biomarker NT-proBNP Is Increased in Dogs with Azotemia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(6), 1184-1189.
- Rasmussen, C. E., Falk, T., Zois, N. E., Moesgaard, S. G., Häggström, J., Pedersen, H. D., \AAblad, B., et al. (2012). Heart Rate, Heart Rate Variability, and Arrhythmias in Dogs with Myxomatous Mitral Valve Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26, 76-84
- Reineke, E. L., Burkett, D. E., & Drobatz, K. J. (2008). Left atrial rupture in dogs: 14 cases (1990–2005). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 18(2), 158-164.
- Reynolds, C., & Oyama, M. (2008). Biomarkers in the diagnosis of canine heart disease. *Veterinary focus*, 18(3), 2–6.
- Rishniw, M., & Erb, H. N. (2000). Evaluation of four 2-dimensional echocardiographic methods of assessing left atrial size in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14, 429-435
- Sanchez, X., Prandi, D. & Domenech, O. (2010). Comparison of radiology and echocardiography in detecting left atrial enlargements in dog. *Clinica Veterinaria de pequenos animales*, 30(3), 177-182.
- Savarino, P., Borgarelli, M, Tarducci, A., Crosara, S., Bello, N. M. & Margiocco, M. L. (2012). Diagnostic performance of P wave duration in the identification of left atrial enlargement in dogs, *The Journal of Small Animal Practice*, 53(5), 267-272.
- Schober, K.E. (2005). Biochemical markers of cardiovascular disease. In S.J. Ettinger & E.C. Feldman, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (pp. 940-947). 6^a ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders.
- Serres, F. J., Chetboul, V., Tissier, R., Carlos Sampedrano, C., Gouni, V., Nicolle, A. P. & Pouchelon J. L. (2006). Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001-2005). *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 229(11), 1772-1778.
- Serres F, Chetboul V, Gouni V, et al. (2007). Diagnostic value of echo-Doppler and tissue Doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. *Journal of Veterinay Internal Medicine*, 21, 1280-1289
- Serres, F., Pouchelon, J. L., Poujol, L., et al. (2009). Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentration helps to predict survival in dogs with symptomatic degenerative mitral valve disease regardless of and in combination with the initial clinical status at admission. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, 103–21.
- Schober, K. E., Hart, T. M., Stern, J. A., Li, X., Samii, V. F., Zekas, L. J., Scansen, B. A., et al. (2011). Effects of treatment on respiratory rate, serum natriuretic peptide

concentration, and Doppler echocardiographic indices of left ventricular filling pressure in dogs with congestive heart failure secondary to degenerative mitral valve disease and dilated cardiomyopathy. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(4), 468–479.

Schotten, U., Neuberger, H. R., & Allessie, M. A. (2003). The role of atrial dilatation in the domestication of atrial fibrillation. *Progress in biophysics and molecular biology*, 82(1-3), 151–162.

Schmidt M, Reynolds C, Estrada A, et al. (2008). Effect of renal dysfunction on Nterminal pro-B-type Natriuretic peptide: a canine biomarker for heart disease. Apresentado em *Proceedings of 26th Annual Forum American College of Veterinary Internal Medicine*.

Sisson, D. D., Thomas, W. P. & Keene, B. W. (2000). Capítulo 116 – Doença miocárdica primária no cão. In S. J. Ettinger & E. C. Feldman, *Tratado de Medicina Interna Veterinária: Doenças do cão e do gato*, (5^a ed., vol.1, pp. 925-939). Guanabara Koogan.

Solter, P. F. (2007). Clinical biomarkers of cardiac injury and disease. Apresentado em *Proceeding of the ACVP/ASVCP*, Savannah, Georgia.

Strickland, K. N. (2008). Chapter 12 – Congenital heart disease. In L. P. Tilley, F. W. K. Smith, M. A. Oyama & M. M. Sleeper, *Manual of canine and feline cardiology*, (4^a ed., pp. 215-227). Missouri: Saunders Elsevier

Stepien, R. L. (2009). Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 34-43

Takemura, N., Toda, N., Miyagawa, Y., Asano, K., Kanno, N., Arisawa, K., Kurita, T., Nunokawa, K., Tejima, K., Hirakawa, A., Tanaka, S., Hirose, H. (2009). Evaluation of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP): Concentrations in Dogs with Mitral Valve Insufficiency. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 71(7), 925-929

Tarnow, I., Olsen, L. H., Kvarf, C., Hoglund, K., Moesgaard, S. G., Kamstrup, T. S., Pedersen, H. D., et al. (2009). Predictive value of natriuretic peptides in dogs with mitral valve disease. *The Veterinary Journal*, 180(2), 195-201

Terzo, E., Marcello, M.D., McAllister, H., Glazier, B., Lo Coco, D., Locatelli, C., Palermo, V. and Brambilla, P.G. (2009). Echocardiographic assessment of 537 dogs with mitral valve prolapse and leaflet involvement. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 50(4): 416-422.

Thiedemann, K. U., & Ferrans, W. J. (1977). Left atrial ultrastructure in mitral disease. *American Journal of Pathology*, 89(3), 575-605.

Tilley, L. P. & Smith, F. W. K. (2008). Chapter 3 - Ectrocardiography. In L. P. Tilley, F. W. K. Smith, M. A. Oyama & M. M. Sleeper, *Manual of canine and feline cardiology*, (4^a ed., pp. 49-77). Missouri: Saunders Elsevier.

- Tsang, S. M., Abhayaratna, W. P., Marion, E. B., Miyasaka, Y., Bernard, J. G., Bailey, K. R., Cha, S. S., et al. (2006). Prediction of Cardiovascular Outcomes With Left Atrial Size Is Volume Superior to Area or Diameter? *Journal of the American College of Cardiology*, 46(7), 1018–1023.
- Ware, A. W. (2006). Exames Diagnósticos do Sistema Cardiovascular. In R. W. Nelson & C. G. Couto, *Medicina Interna de Pequenos Animais*, (3ª ed., pp. 13-48). Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda.
- Ware, A. W. (2007a). Section1 – Introduction and normal reference information. In A. W. Ware, *Cardiovascular disease in small animal medicine*, (pp. 9-86). London: Manson Publishing.
- Ware, A. W. (2007b). Section3 – Cardiovascular diseases: Acquired valve diseases. In A. W. Ware, *Cardiovascular disease in small animal medicine*, (pp. 263-276). London: Manson Publishing.
- Ware, A. W. (2007c). Section3 – Cardiovascular diseases: Congenital cardiovascular diseases. In A. W. Ware, *Cardiovascular disease in small animal medicine*, (pp. 229-234). London: Manson Publishing.
- Ware, A. W. (2007d). Section3 – Cardiovascular diseases: Myocardial diseases of the dog. In A. W. Ware, *Cardiovascular disease in small animal medicine*, (pp. 280-289). London: Manson Publishing.
- Wess G, Butz V, Killich K, et al. (2009). Evaluation of NT-proBNP in the diagnosis of various stages of dilated cardiomyopathy in Doberman pinschers. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 686.
- Wess, G., Timper, N., Hirschberger, J. (2007). The utility of NT-pro-BNP to differentiate cardiac and respiratory causes of coughing or dyspnea in dogs. Apresentado em *Proceedings of 25 Annual Forum of American College of Veterinary Internal Medicine*.
- van Kimmenade, R. R. J., & Januzzi, J. L. (2009). The evolution of the natriuretic peptides – Current applications in human and animal medicine. *Journal of Veterinary Cardiology*, 11, S9-S21.
- Yonezawa, L. A., da Silveira, V. F., Machado, L. P., & Kohayagawa, A. (2010). Marcadores cardíacos na medicina veterinária. *Ciência Rural*, 40(1), 222–230.
- Zoghbi, W. (2003). Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 16(7), 777-802.